

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. August 2002 (15.08.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/062785 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 401/12,
235/16, A61K 31/4184, 31/4523, A61P 11/06

Hexenweg 19, 88416 OCHSENHAUSEN (DE). HAS-
SELBACH, Kai, Malte [DE/DE]; Hauptstrasse 18, 88454
HOCHDORF (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/01221

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-
HEIM PHARMA KG; Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
6. Februar 2002 (06.02.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 05 628.1 8. Februar 2001 (08.02.2001) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US*): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
[DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): THIES, Claudia
[DE/DE]; Hugo Häring Strasse 10, 88400 BIBER-
ACH (DE). BRAUN, Christine [DE/CH]; Via Fabrizio
22, CH-6512 GIUBIASCO (CH). POUZET, Pascale,
Arielle, Jane-Josée [FR/DE]; Kappenzipfel 4, 88400
BIBERACH (DE). ANDERSKEWITZ, Ralf [DE/DE];
Edith-Stein-Strasse 30, 88471 LAUPHEIM (DE). DISSE,
Bernd [DE/DE]; Liebermannstrasse 7, 55127 MAINZ
(DE). DOLLINGER, Horst [DE/DE]; Schemmerberger
Steige 1, 88433 SCHEMMERHOFEN (DE). JEN-
NEWEIN, Hans, Michael [DE/DE]; Idsteiner Strasse
14, 65193 WIESBADEN (DE). NAR, Herbert [DE/DE];

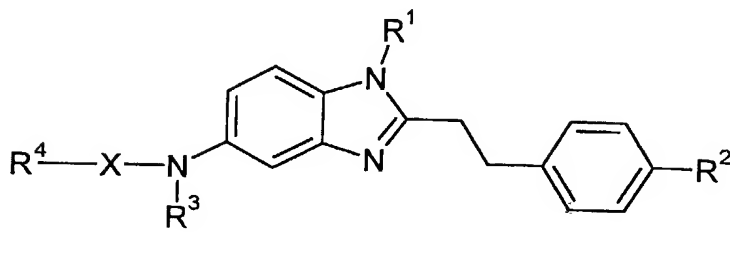
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES, METHOD FOR THEIR PRODUCTION AND USE THEREOF AS TRYPTASE
INHIBITORS

(54) Bezeichnung: BENZIMIDAZOLDERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG
ALS TRYPTASEHEMMER



(I)

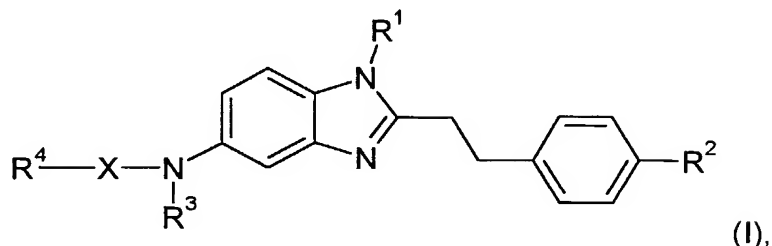
(57) Abstract: The invention relates to
carboxamide-substituted benzimidazole
derivatives of the general formula (I), in
which the groups X, R¹, R², R³ and R⁴ are
defined as per the claims and the description,
to methods for their production and to
the use of said carboxamide-substituted
benzimidazole derivatives as medicaments,
in particular as medicaments with a
tryptase-inhibiting action.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Carboxamid-substituierte Benzimidazolderivate der allgemeinen Formel (I), worin
die Reste X, R¹, R², R³ und R⁴ die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu
deren Herstellung sowie die Verwendung von Carboxamid-substituierten Benzimidazolderivaten als Arzneimittel, insbesondere als
Arzneimittel mit Tryptase-inhibierender Wirkung.

WO 02/062785 A1

BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES, METHOD FOR THEIR PRODUCTION AND USE THEREOF AS TRYPTASE INHIBITORS

5 Die Erfindung betrifft Benzimidazolderivate der Formel (I)



worin die Reste X, R¹, R², R³ und R⁴ die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie die Verwendung von Benzimidazolderivaten als Arzneimittel,
10 insbesondere als Arzneimittel mit Tryptase-inhibierender Wirkung.

Hintergrund der Erfindung

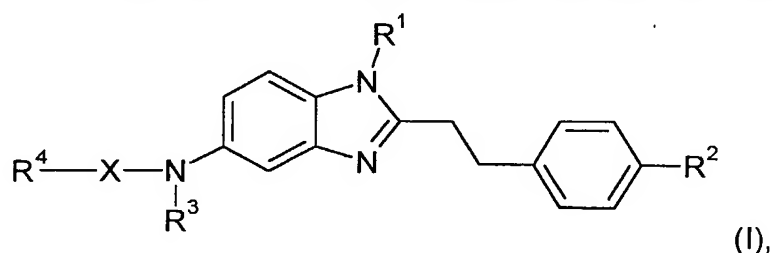
Benzimidazolderivate sind als Wirkstoffe mit wertvollen pharmazeutischen Eigenschaften aus dem Stand der Technik bekannt. So offenbart die Internationale Patentanmeldung WO 98/37075 neben anderen bicyclischen Heterocyclen auch
15 Benzimidazole, die sich aufgrund einer thrombinhemmenden Wirkung zur Vorbeugung und Behandlung venöser und arterieller thrombotischer Erkrankungen wirksam einsetzen lassen.

20 Anders als der vorstehend beschriebenen und im Stand der Technik bereits bekannten Verwendung von Benzimidazolderivaten, liegt der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, neue Tryptase-Inhibitoren bereitzustellen, die aufgrund ihrer Tryptase-inhibierenden Eigenschaften zur Vorbeugung und Behandlung entzündlicher und/oder allergischer Erkrankungen eingesetzt werden können.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß Benzimidazolderivate der Formel (I),
 worin die Reste R¹, R², R³ und R⁴ die nachstehend genannten Bedeutungen tragen
 können, eine Tryptase-inhibierende Wirkung aufweisen und erfindungsgemäß zur
 5 Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen Verwendung finden können, in
 denen Tryptase-Inhibitoren einen therapeutischen Nutzen entfalten können.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit Benzimidazolderivate der Formel (I)



10 worin

R¹ einen Rest ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₁₂-Alkyl, C₂-C₁₂-Alkenyl und
 C₂-C₁₂-Alkynyl, welcher gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch einen
 oder mehrere der Reste Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, CF₃, Phenoxy, COOH,
 Halogen,

15 -CO(C₁-C₁₂-alkoxy), -CO-NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶ oder C₁-C₁₂-Alkoxy-phenoxy
 substituiert sein kann, oder
 Phenyl-C₁-C₁₂-alkyl, welches gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch
 einen oder mehrere der Reste Hydroxy, C₁-C₁₂-Alkoxy, Carboxy, Halogen,
 C₁-C₁₂-Alkoxycarbonyl oder CF₃ substituiert sein kann, oder

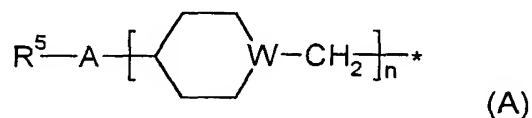
20 ein direkt oder über eine C₁-C₁₂-Alkylen-Brücke verknüpfter 5- oder 6-
 gliedriger, gesättigter oder ungesättigter Heterocyclus, der ein oder zwei
 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel
 enthalten kann und gegebenenfalls durch C₁-C₁₂-Alkyl oder Benzyl
 substituiert sein kann, bedeutet;

25 R² -C(=NH)NH₂ oder -CH₂-NH₂ bedeutet;

R³ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₁₂-Alkylgruppe bedeutet, welche gegebenenfalls ein- oder zweifach durch einen oder zwei Reste ausgewählt aus der Gruppe -COOH, -COO-C₁₋₆-Alkyl, Furanyl, Benzofuranyl, Thiophenyl, Benzothiophenyl, Anthracenyl, Phenyl, Pyridyl und Naphthyl substituiert sein kann, wobei die genannten aromatischen und heteroaromatischen Substituenten ihrerseits jeweils ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₁₂-Alkoxy, Halogen, -C₁-C₁₂-alkyl-Halogen, -NH₂, -NH(C₁-C₁₂-alkyl), -N(C₁-C₁₂-alkyl)₂, NO₂, Hydroxy, -CF₃, -NHCO-C₁-C₁₂-alkyl, -COOH, -COO(C₁-C₁₂-alkyl), -CONH₂, -CONH(C₁-C₁₂-alkyl), -CON(C₁-C₁₂-alkyl)₂, -CONH(C₁-C₁₂-alkyl)-COO(C₁-C₁₂-alkyl) und Phenyl-C₁-C₁₂-alkyl substituiert sein können;

X für >C=O, >CH₂ oder -CH₂CH₂- steht;

R⁴ einen Rest der Formel (A)



bedeutet;

W für N oder CH steht;

A im Falle n = 0, für NR⁶, und im Falle n = 1 für O, CHR⁶ oder NR⁶ steht;

R⁵ und R⁶ jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel



wobei

B für eine C₁-C₁₂-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, Phenyl-, Naphthyl oder eine Fluorenylgruppe oder eine 5- oder 6-gliedrige Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefelhaltige heterocyclische Gruppe steht, wobei die Gruppe B jeweils gegebenenfalls durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Halo-C₁-C₁₂-Alkyl, Halo-C₁-C₁₂-Alkoxy, -OH, C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₁₂-Alkoxy, Phenyl, Naphthyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, -CO-O-H,

-CO-O-C₁-C₁₂-alkyl, -NO₂, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, -NH₂,
-NH-C₁-C₁₂-alkyl, -NH-Phenyl, -NH-Pyridyl, -N(C₁-C₁₂-alkyl)₂ und -
C(=NH)NH₂ substituiert sein können, und

m 0 oder 1 bedeutet, oder

5 R⁵ und R⁶ zusammen mit dem verknüpften Stickstoffatom einen 5- bis 8-gliedrigen
Heterocyclus bilden, welcher durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe
Halogen, Halo-C₁-C₁₂-Alkyl, -OH, -C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₁₂-Alkoxy, Phenoxy,
Benzyloxy, -CO-O-C₁-C₁₂-alkyl, -NO₂, Phenyl, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl,
-NH₂, -NH-C₁-C₁₂-alkyl, -NH-Pyridyl, -N(C₁-C₁₂-alkyl)₂ und -C(=NH)NH₂
10 substituiert sein können,

n 0 oder 1 ist;

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer
Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch
unbedenklichen Säureadditionssalze.

15

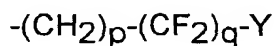
Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste, insbesondere von
Alkoxy sind) werden, falls nicht anders definiert, verzweigte und unverzweigte
Alkylgruppen mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 1 bis 8 Kohlenstoffatomen,
besonders bevorzugt mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, insbesondere mit 1 bis 4
20 Kohlenstoffatomen betrachtet. Beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, Propyl,
Butyl, Pentyl, Hexyl etc. Sofern nicht anders genannt, sind von den vorstehend
genannten Bezeichnungen Propyl, Butyl, Pentyl oder Hexyl sämtliche der möglichen
isomeren Formen umfaßt. Beispielsweise umfaßt die Bezeichnung Propyl die beiden
isomeren Reste n-Propyl und iso-Propyl, die Bezeichnung Butyl n-Butyl, iso-Butyl,
25 sec. Butyl und tert.-Butyl, die Bezeichnung Pentyl, iso-Pentyl, Neopentyl etc.
Gegebenenfalls werden zur Bezeichnung der vorstehend genannten Alkylreste auch
gängige Abkürzungen wie Me für Methyl, Et für Ethyl etc. verwendet.

30

Als Haloalkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste, insbesondere von
Haloalkoxy sind) werden, falls nicht anders definiert, verzweigte und unverzweigte

Haloalkylgruppen mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, welche durch mindestens ein Halogenatom, insbesondere Fluoratom substituiert sind, betrachtet. Bevorzugt sind fluorierte Reste der Formel

5



wobei

p 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

q eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet, und

10 Y für Wasserstoff oder Fluor steht.

Beispielsweise seien genannt: Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, Perfluorethyl, Perfluorpropyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2,2,2-Trifluorethoxy, 1,1,1-Trifluorprop-2-yl, etc..

15

Als Alkenylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkenylgruppen mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, insbesondere 2 bis 4 Kohlenstoffatomen genannt, soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, beispielsweise auch

20 oben genannte Alkylgruppen bezeichnet, soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, wie zum Beispiel Vinyl (soweit keine unbeständigen Enamine oder Enolether gebildet werden), Propenyl, iso-Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl.

Als Alkynylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden

25

Alkynylgruppen mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, insbesondere 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, soweit sie mindestens eine Dreifachbindung aufweisen, beispielsweise Ethinyl, Propargyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl.

30

Als Halogen wird im allgemeinen Fluor, Chlor, Brom oder Jod bezeichnet.

Der Begriff "5- oder 6-gliedrige Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefelhaltige heterocyclische Gruppe" wie er bezüglich des Restes B verwendet wird, steht in der Regel für einen aromatischen oder gesättigten Rest mit 5 oder 6 Ringatomen, wobei mindestens ein Ringatom ein Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe N, O und S ist, 5 welcher gegebenenfalls mit einem weiteren Ringsystem kondensiert sein kann.

Der Begriff "5- bis 8-gliedriger Heterocyclus" wie er für die Gruppe benutzt wird, die R⁵ und R⁶ zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom bilden, steht in der Regel für einen gesättigten Stickstoffhaltigen Rest mit 5 bis 8 Ringatomen, welcher 10 gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe N, O und S aufweisen kann.

Als besondere heterocyclische Gruppen seien beispielsweise Acridinyl, Acridonyl, Alkylpyridinyl, Anthrachinonyl, Ascorbyl, Azaazulenyl, Azabenzanthracenyl, 15 Azabenzanthrenyl, Azachrysenyl, Azacyclazinyl, Azaindoly, Azanaphthacenyl, Azanaphthalenyl, Azaprenyl, Azatriphenylenyl, Azepinyl, Azinoindoly, Azinopyrrolyl, Benzacridinyl, Benzazapinyl, Benzofuryl, Benzonaphthyridinyl, Benzopyranonyl, Benzopyranyl, Benzopyronyl, Benzochinolinyl, Benzochinolizinyl, Benzothiepinyl, Benzothiophenyl, Benzylisoquinolinyl, Bipyridinyl, Butyrolactonyl, Caprolactamyl, 20 Carbazolyl, Carbolinyl, Catechinyl, Chromenopyronyl, Chromonopyranyl, Cumarinyl, Cumaronyl, Decahydrochinolinyl, Decahydrochinolonyl, Diazaanthracenyl, Diazaphenanthrenyl, Dibenzazapinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dichromylenyl, Dihydrofuranyl, Dihydroisocumarinyl, Dihydroisochinolinyl, Dihydropyranyl, Dihydropyridinyl, Dihydropyridonyl, Dihydropyronyl, 25 Dihydrothiopyranyl, Diprylenyl, Dioxanthylenyl, Oenantholactamyl, Flavanyl, Flavonyl, Fluoranyl, Fluoresceinyl, Furandionyl, Furanochromanyl, Furanonyl, Furanochinolinyl, Furanyl, Fuopyranyl, Fuopyronyl, Heteroazulenyl, Hexahydropyrazinoisoquinolinyl, Hydrofuranyl, Hydrofuranonyl, Hydroindoly, Hydropyranyl, Hydropyridinyl, Hydropyrrolyl, Hydrochinolinyl, Hydrothiochromenyl, Hydrothiophenyl, Indolizidinyl, 30 Indolizinyl, Indolonyl, Isatinyl, Isatogenyl, Isobenzofurandionyl, Isobenzfuranyl, Isochromanyl, Isoflavonyl, Isoindolinyl, Isoindolobenzazapinyl, Isoindoly,

Isochinoliny, Isochinolidiny, Lactamyl, Lactonyl, Maleimidyl,
 Monoazabenzonaphthenyl, Naphthalenyl, Naphthimidazopyridindionyl,
 Naphthindolizinedionyl, Naphthodihydropyrany, Naphthofurany, Naphthyridinyl,
 Oxepinyl, Oxindolyl, Oxolenyl, Perhydroazolopyridinyl, Perhydroindolyl,
 5 Phenanthrachinonyl, Phthalideisoquinoliny, Phthalimidyl, Phthalonyl, Piperidinyl,
 Piperidonyl, Prolinyl, Parazinyl, Pyranoazinyl, Pyranoazolyl, Pyranopyrandionyl,
 Pyranopyridinyl, Pyranochinoliny, Pyranopyrazinyl, Pyranyl, Pyrazolopyridinyl,
 Pyridinethionyl, Pyridinonaphthalenyl, Pyridinopyridinyl, Pyridinyl, Pyridocolinyl,
 Pyridoindolyl, Pyridopyridinyl, Pyridopyrimidinyl, Pyridopyrrolyl, Pyridochinoliny,
 10 Pyronyl, Pyrrocolinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolizidinyl, Pyrroliziny, Pyrrolodioazinyl,
 Pyrrolonyl, Pyrrolopyrimidinyl, Pyrrolochinolonyl, Pyrrolyl, Chinacridonyl, Chinoliny,
 Chinolizidinyl, Chinoliziny, Chinolonyl, Chinuclidiny, Rhodaminyl, Spirocumarany,
 Succinimidyl, Sulpholany, Sulpholenyl, Tetrahydrofurany, Tetrahydroisochinoliny,
 Tetrahydropyrany, Tetrahydropyridinyl, Tetrahydrothiapyrany, Tetrahydrothiophenyl,
 15 Tetrahydrothiapyranonyl, Tetrahydrothiapyrany, Tetronyl, Thiaphenyl, Thiachromany,
 Thiadecaliny, Thianaphthenyl, Thiapyrany, Thiapyronyl, Thiazolopyridinyl,
 Thienopyridinyl, Thienopyrrolyl, Thienothiophenyl, Thiepiny, Thiochromenyl,
 Thiocumariny, Thiopyrany, Triazaanthracenyl, Triazinoindolyl, Triazolopyridinyl,
 Tropanyl, Xanthenyl, Xanthony, Xanthydrolyl, Adeniny, Alloxany, Alloxazinyl,
 20 Anthranily, Azabenzanthrenyl, Azabenzonaphthenyl, Azanaphthacenyl,
 Azaphenoxazinyl, Azapuriny, Aziny, Azoloazinyl, Azolyl, Barbituric Acid, Benzazinyl,
 Benzimidazolethionyl, Benzimidazolony, Benzisothiazolyl, Benzisoxazolyl,
 Benzocinnoliny, Benzodiazociny, Benzodioxolany; Benzodioxolyl, Benzopyridazinyl,
 Benzothiazepiny, Benzothiaziny, Benzothiazolyl, Benzoxazinyl, Benzoxazolinony,
 25 Benzoxazolyl, Cinnoliny, Depsidiny, Diazaphenanthrenyl, Diazepiny, Diaziny,
 Dibenzoxazepiny, Dihydrobenzimidazolyl, Dihydrobenzothiaziny, Dihydrooxazolyl,
 Dihydropyridazinyl, Dihydropyrimidinyl, Dihydrothiaziny, Dioxany, Dioxenyl,
 Dioxepiny, Dioxinony, Dioxolany, Dioxolony, Dioxopiperazinyl, Dipyrimidopyraziny,
 Dithiolany, Dithioleny, Dithiolyl, Flaviny, Furopyrimidinyl, Glycocyamidinyl, Guaniny,
 30 Hexahydropyrazinoisoquinoliny, Hexahydropyridazinyl, Hydantoinyl,
 Hydroimidazolyl, Hydroparazinyl, Hydropyrazolyl, Hydropyridazinyl, Hydropyrimidinyl,

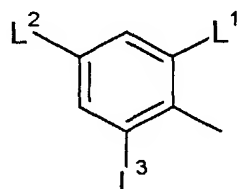
- Imidazoliny, Imidazolyl, Imidazoquinazoliny, Imidazothiazolyl,
Indazolebenzopyrazolyl, Indoxazenyl, Inosiny, Isoalloxazinyl, Isothiazolyl,
Isoxazolidinyl, Isoxazolinonyl, Isoxazoliny, Isoxazolonyl. Isoxazolyl, Lumaziny,
Methylthyminy, Methyluracily, Morpholiny, Naphthimidazolyl, Oroticyl, Oxathianyl,
5 Oxathiolany, Oxazinonyl, Oxazolidinonyl, Oxazolidinyl, Oxazolidonyl, Oxazolinonyl,
Oxazoliny, Oxazolonyl, Oxazolopyrimidinyl, Oxazolyl, Perhydrocinnoliny,
Perhydropyrroloazinyl, Perhydropyrrolothiaziny, Perhydrothiazinonyl, Perimidiny,
Phenaziny, Phenothiaziny, Phenoxathiiny, Phenoxazinyl, Phenoxazonyl,
Phthalazinyl, Piperazindionyl, Piperazinodionyl, Polyquinoxaliny, Pteridiny, Pteriny,
10 Puriny, Pyraziny, Pyrazolidinyl, Pyrazolidonyl, Pyrazolinonyl, Parazoliny,
Pyrazolobenzodiazepiny, Pyrazolonyl, Pyrazolopyrimidinyl, Pyrazolotriazinyl,
Pyrazolyl, Pyridaziny, Pyridazonyl, Pyridopyraziny, Pyridopyrimidinyl,
Pyrimidinethionyl, Pyrimidinyl, Pyrimidionyl, Pyrimidoazepiny, Pyrimidopteridinyl,
Pyrrolobenzodiazepiny, Pyrrolodiaziny, Pyrrolopyrimidinyl, Chinazolidinyl,
15 Chinazolinonyl, Chinazoliny, Chinoxaliny, Sultamyl, Sultiny, Sultonyl,
Tetrahydrooxazolyl, Tetrahydropyraziny, Tetrahydropyridaziny,
Tetrahydroquinoxaliny, Tetrahydrothiazolyl, Thiazepiny, Thiaziny, Thiazolidinonyl,
Thiazolidinyl, Thiazolinonyl, Thiazoliny, Thiazolobenzimidazolyl, Thiazolyl,
Thienopyrimidinyl, Thiazolidinonyl, Thyminy, Triazolopyrimidinyl, Uracily, Xanthiny,
20 Xylitoly, Azabenzonaphththenyl, Benzofuroxany, Benzothiadiaziny,
Benzotriazepinonyl, Benzotriazolyl, Benzoxadiaziny, Dioxadiaziny, Dithiadazolyl,
Dithiazolyl, Furazany, Furoxany, Hydrotriazolyl, Hydroxytriziny, Oxadiaziny,
Oxadiazolyl, Oxathiazinonyl, Oxatriazolyl, Pentaziny, Pentazolyl, Pentaziny,
Polyoxadiazolyl, Sydony, Tetraoxany, Tetrazepiny, Tetraziny, Tetrazolyl,
25 Thiadiaziny, Thiadiazolinyl, Thiadiazolyl, Thiadioxaziny, Thiatriazinyl, Thiatriazolyl,
Thiatriazolyl, Triazepiny, Triazinoindoly, Triaziny, Triazolinedionyl, Triazoliny,
Triazolyl, Trioxany, Triphenodioxaziny, Triphenodithiaziny, Trithiadiazepiny,
Trithianyl oder Trioxolany genannt.
- 30 Als besonders bevorzugte 5-, 6- oder 7-gliedrige, gesättigte oder ungesättigte
Heterocyclen, die als Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten

können, werden, soweit in den Definitionen nicht anders beschrieben beispielsweise Furan, Tetrahydrofuran, Tetrahydrofuranon, γ -Butyrolacton, α -Pyran, γ -Pyran, Dioxolan, Tetrahydropyran, Dioxan, Thiophen, Dihydrothiophen, Thiolan, Dithiolan, Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Triazol, Tetrazol, Pyridin, Piperidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Triazin, Tetrazin, Morpholin, Thiomorpholin, Diazepan, Oxazol, Isoxazol, Oxazin, Thiazol, Isothiazol, Thiadiazol, Oxadiazol, Pyrazolidin genannt, wobei der Heterocyclus wie in den Definitionen angegeben substituiert sein kann.

- 10 Verbindungen der Formel (I), worin X für $>C=O$, W für N und A für NR^6 steht, sind bevorzugt.

m ist vorzugsweise 0, und n ist vorzugsweise 1.

- 15 R^5 ist vorzugsweise Naphthyl, insbesondere Naphth-2-yl, Pyridyl, insbesondere Pyrid-2-yl oder Pyrid-3-yl oder eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Halogenatome substituierte Phenylgruppe, insbesondere ausgewählt der Formel



worin

- 20 L^1 für ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome steht, und L^2 und L^3 jeweils unabhängig voneinander für ein Wasserstoff, Fluor- oder Chloratom stehen.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

- 25 R^1 eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl bedeutet, welche gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy, CF_3 , Phenoxy, $COOH$, Halogen,

-CO(C₁-C₄-alkoxy), -CO-NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶ oder C₁-C₄-Alkoxy-phenoxy substituiert sein kann.

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin R⁴ einen Rest der

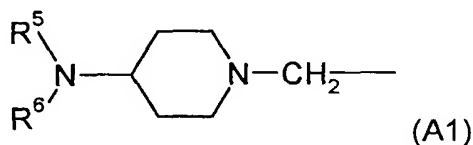
Formel (A) bedeutet, A NR⁶ bedeutet,

R⁵ eine C₁-C₄-Alkyl-, Phenyl-, Naphthyl-, Fluorenyl-, Pyridyl-, Pyrrolidiny- oder Benzylgruppe bedeutet, wobei diese Gruppen jeweils gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, -OH, Halo-C₁-C₄-Alkyl, Halo-C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, Naphthyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, -CO-OH, -CO-O-C₁-C₄-alkyl, -NO₂, Pyridyl, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, -NH₂, -NH-C₁-C₄-alkyl, substituiert sein können, und

R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe bedeutet.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel (I), worin R¹ Methyl, Ethyl oder Propyl bedeutet; und

R⁴ einen Rest der Formel (A1)



bedeutet;

X für >C=O steht;

R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkanoyl-, Phenyl-, Naphthyl-, Fluorenyl-, Anthracenyl-, Pyridyl-, Pyrrolidiny-, Benzylgruppe bedeutet, wobei diese Gruppen jeweils gegebenenfalls durch einen oder mehrere Reste, vorzugsweise einen oder zwei Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Halo-C₁-C₄-Alkyl, Halo-C₁-C₄-Alkoxy, -OH, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, Naphthyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, -CO-O-C₁-C₄-alkyl, -NO₂, Pyridyl, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, -NH₂,

-NH-C₁-C₄-alkyl, -N(C₁-C₄-alkyl)₂ und -C(=NH)NH₂ substituiert sein können,
und

R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe bedeutet.

5 Bevorzugt sind ferner Benzimidazol-Derivate der allgemeinen Formel (I), worin

R¹ C₁-C₄-Alkyl bedeutet, welches gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch
einen oder mehrere der Reste Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, CF₃, Phenoxy, COOH,
Halogen, -CO(C₁-C₄-alkoxy oder C₁-C₄-Alkoxy-phenoxy substituiert sein
kann,

10 R² -C(=NH)NH₂ oder -CH₂-NH₂ bedeutet;

R³ Methyl, -CH₂-COOH, -CH₂-COO- C₁-C₄-alkyl, Naphthylmethyl, Benzyl oder
Pyridylmethyl, die am jeweiligen aromatischen und heteroaromatischen Ring
durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₆-Alkyl, -NH₂, -NH(C₁-C₄-
alkyl) und -N(C₁-C₄-alkyl)₂ substituiert sein können,

15 R⁴ einen Rest der Formel (A), worin A NR⁶ bedeutet;

X >C=O bedeutet;

R⁵ Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Phenyl, Naphthyl, Pyridyl oder Benzyl, welches
gegebenenfalls durch einen oder zwei Reste ausgewählt aus der Gruppe
Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methyl, -OH, Methoxy, -NO₂,
20 Phenyl, Naphthyl, Pyrrolidin-1-yl, -NH₂, -NH-Methyl, -N(Methyl)₂, -NH-Ethyl,
-N(Ethyl)₂ und -C(=NH)NH₂ substituiert sein kann, bedeutet,

R⁶ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl, bedeutet
gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer
Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch
25 unbedenklichen Säureadditionssalze.

Besonders bevorzugt sind Benzimidazol-Derivate der Formel (I), worin

R¹ Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl, bevorzugt Methyl bedeutet;

R² -C(=NH)NH₂ oder -CH₂-NH₂, bevorzugt -C(=NH)NH₂ bedeutet;

R³ Methyl, -CH₂-COOH, -CH₂-COO-Ethyl, Naphthylmethyl, Benzyl oder Pyridylmethyl bedeutet,

R⁴ einen Rest der Formel (A1) bedeutet;

5 X >C=O bedeutet;

R⁵ Phenyl, Naphthyl, Pyridyl oder Benzyl, welches gegebenenfalls durch einen oder zwei Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Jod, Trifluormethyl, Methyl, -OH, Methoxy und Phenyl substituiert sein kann, bedeutet,

10 R⁶ Wasserstoff oder Methyl bedeutet
gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

15 Besonders bevorzugt sind ferner Benzimidazol-Derivate der Formel (I), worin

R¹ Methyl;

R² -C(=NH)NH₂;

R³ Methyl, -CH₂-COOH, -CH₂-COO-Ethyl, Naphthylmethyl, Benzyl oder Pyridylmethyl;

20 R⁴ einen Rest der Formel (A1);

X >C=O;

R⁵ Phenyl, Naphthyl, Pyridyl oder Benzyl, welches gegebenenfalls durch einen oder zwei Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Jod, Trifluormethyl, Methyl, -OH, Methoxy und Phenyl substituiert sein kann, bedeutet,

25

R⁶ Wasserstoff oder Methyl bedeutet

bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind Benzimidazol-Derivate der Formel (I), worin

R¹ Methyl;

5 R² -C(=NH)NH₂;

R³ Methyl, -CH₂-COOH, -CH₂-COO-Ethyl, Benzyl, Naphth-1-ylmethyl oder Pyrid-4-ylmethyl;

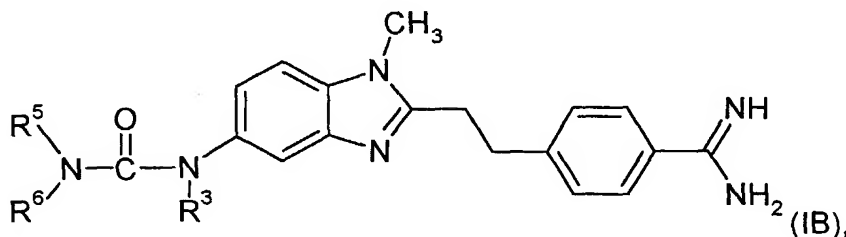
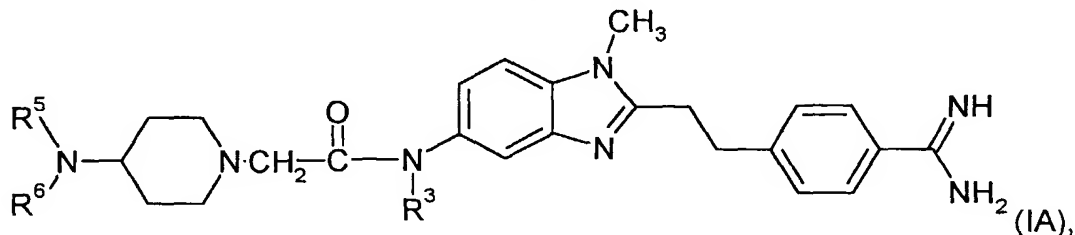
R⁴ einen Rest der Formel (A1);

X >C=O;

10 bedeuten,

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

15 Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formeln (IA) und (IB)



worin jeweils

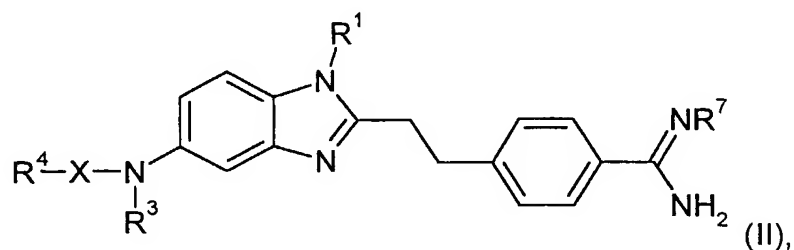
R³ Wasserstoff, -CH₂-COOH, -CH₂-COO-Ethyl, Methyl, Butyl, Benzyl,

20 Pyridylmethyl oder Naphthalinylmethyl bedeutet, wobei die aromatischen Gruppen jeweils durch C₁-C₆-Alkyl, -NO₂, -NH₂, -NH-C₁-C₄-alkyl, oder -N(C₁-C₄-alkyl)₂ substituiert sein können;

R⁵ eine C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkanoyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Benzoyl- oder Pyridylcarbonylgruppe bedeutet, wobei diese Gruppen jeweils gegebenenfalls durch einen oder mehrere, vorzugsweise einen, zwei oder drei, insbesondere einen oder zwei Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, -OH, -C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, Naphthyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, -CO-O-C₁-C₄-alkyl, -NO₂, Phenyl, -NH₂, -NH-C₁-C₄-alkyl und -N(C₁-C₄-alkyl)₂ substituiert sein können, und

R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Neben den vorstehend genannten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zielt die vorliegende Erfindung ferner auf Verbindungen, die aufgrund einer in vivo abspaltbaren Funktionalität erst nach ihrer Einnahme durch den Patienten vom Organismus in die therapeutisch wirksamen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) überführt werden. Solche Verbindungen werden als Prodrugs bezeichnet. Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung zielt dementsprechend auf Prodrugs der Formel (II)



worin

X, R¹, R³ und R⁴ die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen und

R⁷ Hydroxy, -COO-C₁-C₁₂-Alkyl, -COO-C₁-C₁₂-Haloalkyl, -CO-Phenyl, -CO-Pyridyl, -COO-Phenyl oder -COO-C₁-C₈-Alkyl-Phenyl, wobei in den vorstehend genannten Gruppen der Phenylring jeweils durch C₁-C₄-Alkyl,

C₁-C₄-Alkoxy, OH, Halogen, -NH₂, C₁-C₄-Alkyl-NH, di-(C₁-C₄-Alkyl)N oder CF₃ substituiert sein kann, bedeutet,

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch
5 unbedenklichen Säureadditionssalze.

Bevorzugt sind Prodrugs der Formel (II), worin

R⁷ Hydroxy, -COO-C₁-C₆-Alkyl, -COO-C₁-C₆-Haloalkyl, -CO-Phenyl, -CO-Pyridyl, -COO-Phenyl oder -COO-C₁-C₆-Alkyl-Phenyl, wobei in der vorstehend
10 genannten Gruppe der Phenylring jeweils durch C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, OH, Halogen oder CF₃ substituiert sein kann, bedeutet,

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch
unbedenklichen Säureadditionssalze.

15

Besonders bevorzugt sind Prodrugs der allgemeinen Formel (II), worin

R⁷ Hydroxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propyloxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, Butyloxycarbonyl, Benzoyl, Benzyloxycarbonyl oder Nicotinoyl bedeutet,

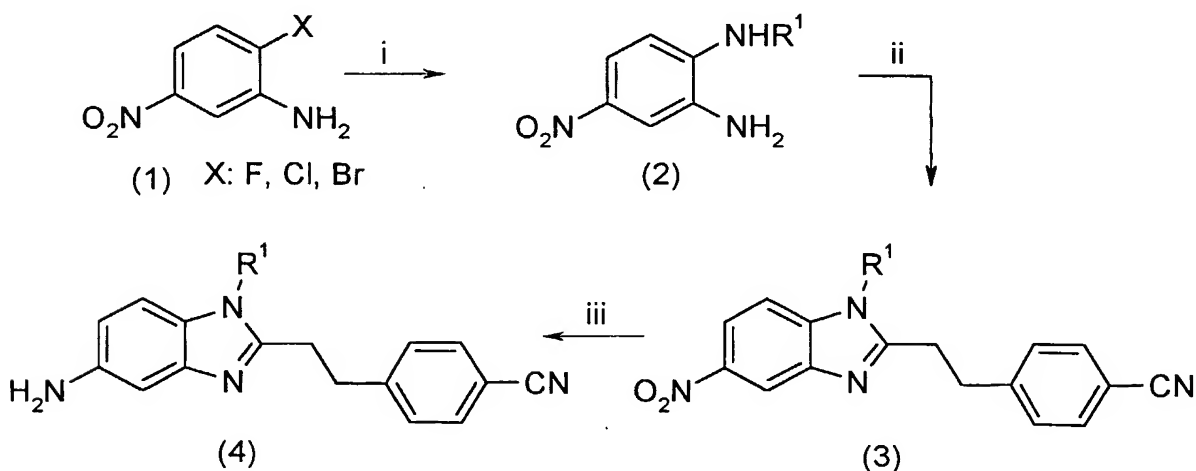
20 gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Die vorliegende Erfindung zielt ferner auf die Verwendung der vorstehend definierten
25 Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie auf die der Prodrugs der allgemeinen Formel (II) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, in denen Trypsase-Inhibitoren einen therapeutischen Nutzen entfalten können.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die vorstehend genannte Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur
30 Vorbeugung und/oder Behandlung entzündlicher und/oder allergischer

Erkrankungen. Besonders bevorzugt ist die eingangs genannte Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Asthma bronchiale, allergischer Rhinitis, allergischer Conjunctivitis, atopischer Dermatitis, Urticaria, allergischer Otitis, allergischer Magen-Darmerkrankungen, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, anaphylaktischer Schock, septischer Schock, Schocklunge (ARDS) und Arthritis. Ferner ist von Interesse die eingangs genannte Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Erkrankungen mit Umbauvorgängen in den Atemwegen und dem Lungenparenchym wie chronisch (obstruktive) Bronchitis und interstitielle Lungenerkrankungen wie idiopathische Lungenfibrose, fibrosierende Alveolitis, Sarkoidose und Histiozytose X und anderen fibrosierenden Erkrankungen wie Narbenbildung, weiterhin von Kollagenosen wie Lupus erythematodes und Sklerodermie sowie von Arteriosklerose, Psoriasis und Neoplasien.

Die Synthese der substituierten Benzimidazol-Derivate der Formel (I) sowie die der Prodrugs der allgemeinen Formel (II) kann über unterschiedliche synthetische Zugänge erfolgen. Mögliche Zugänge in Anlehnung an und unter Verwendung von konventionellen chemischen Synthesemethoden werden im Folgenden exemplarisch dargestellt. Aus Schema 1 ist eine mögliche Vorgehensweise zum Aufbau des Benzimidazolgrundkörpers der erfindungsgemäßen Verbindungen ersichtlich.



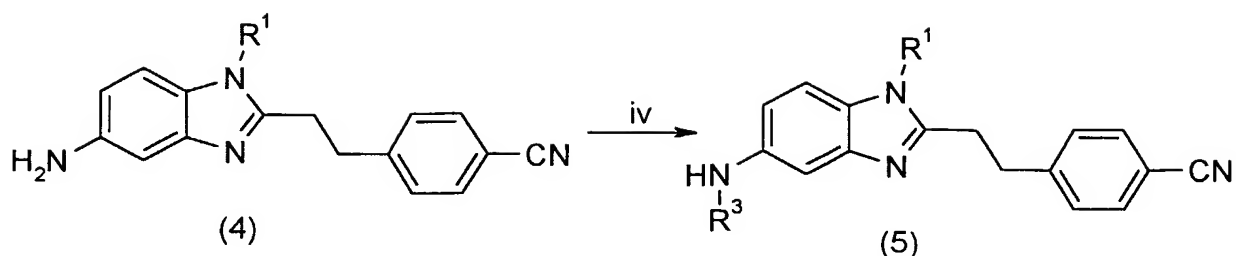
Schema 1:

Ausgehend von den 2-Halogen-5-nitro-anilinen (1) kann zunächst eine Aminolyse zu den Diaminonitrobenzolen (2) gemäß Schema 1 (Stufe i) erfolgen. Die Aminolyse der Verbindungen (1) mit den primären Aminen R^1-NH_2 erfolgt in geeigneten

- 5 organischen Lösemitteln wie beispielsweise Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Aceton oder gegebenenfalls auch in Wasser oder Alkoholen bei Raumtemperatur oder in einem Temperaturbereich von 30-80°C, bevorzugt 40-50°C.
- 10 Die Umsetzung der Verbindungen (2) mit p-Cyanophenylpropionsäure führt in Gegenwart dehydratisierender Reagentien zu den Nitro-benzimidazolen (3, Stufe ii). Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Essigsäure, Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan
- 15 durchgeführt. Als dehydratisierende Mittel kommen beispielsweise in Betracht Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Ortho-essigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Phosphoroxychlorid, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, 1,2-Dihydro-2-ethoxy-chinolin-1-carbonsäureethylester (EEDQ),
- 20 1,2-Dihydro-2-*i*-propyloxy-chinolin-1-carbonsäure-*i*-propylester (IIDQ), N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol
- 25 oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff. Gegebenenfalls kann sich der Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin als zweckmäßig erweisen. Die Umsetzung erfolgt üblicherweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C.

Die gemäß vorstehend beschriebener Vorgehensweise erhältlichen Nitrobenzimidazol-Derivate (3) können reduktiv in die Aminobenzimidazole (4) überführt werden (Stufe iii, Schema 1). Die Reduktion der Nitrogruppe zu den Verbindungen (3) gelingt beispielsweise durch katalytische Hydrierungen in organischen Lösemitteln wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Isopropanol, Tetrahydrofuran, gegebenenfalls auch im Gemisch mit Dimethylformamid, Ethylacetat, Dioxan oder Essigsäure, bei erhöhtem Wasserstoffdruck oder bei Normaldruck bei Temperaturen zwischen 0-50 °C, vorzugsweise bei 20-40 °C. Als Katalysatoren kommen gängige Hydrierkatalysatoren in Betracht. Bevorzugt sind Palladium und Raney-Nickel. Erfindungsgemäß kommt vorzugsweise Palladium in Betracht. Besonders bevorzugt ist als Katalysator Palladium auf Kohle (5%). Eine alternative Vorgehensweise zur Reduktion der Nitroverbindungen (3) sieht die Verwendung von Reduktionsmitteln wie $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ oder SnCl_2 vor. Diese Umsetzung erfolgt in protischen, mit Wasser mischbaren organischen Lösemitteln wie kurzkettigen Alkoholen (Methanol, Ethanol, Isopropanol) oder in einer Mischung vorstehend genannter Lösemittel mit Wasser, gegebenenfalls mit Essigsäure, Dimethylformamid oder Ethylacetat. Die Reaktion wird üblicherweise bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise unter Rückfluß des jeweiligen Lösemittels oder Lösemittelgemischs geführt. Nach vollständigem Umsatz der Ausgangsverbindungen (3) wird auf üblichem Wege aufgearbeitet. Eine Reinigung der Verbindungen (4) kann beispielsweise durch Kristallisation aus unpolareren organischen Lösemitteln wie Diethylether, Petrolether, gegebenenfalls im Gemisch mit Ethylacetat erfolgen.

Ausgehend von den gemäß Schema 1 erhältlichen Benzimidazolen (4) erfolgt die Bildung der Verbindungen (5) gemäß Schema 2 durch Umsetzung mit den Verbindungen $\text{R}^3\text{-Nu}$, wobei Nu für eine nukleofuge Austrittsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom, Iod, Methansulfonat, Methyltriflat, p-Toluolsulfonat etc. steht. Alternativ dazu können die Verbindungen (5) ausgehend von den Verbindungen (4) auch im Sinne einer reduktiven Aminierung durch Umsetzung mit entsprechend substituierten Ketonen oder Aldehyden unter reduktiven Bedingungen erhalten werden.



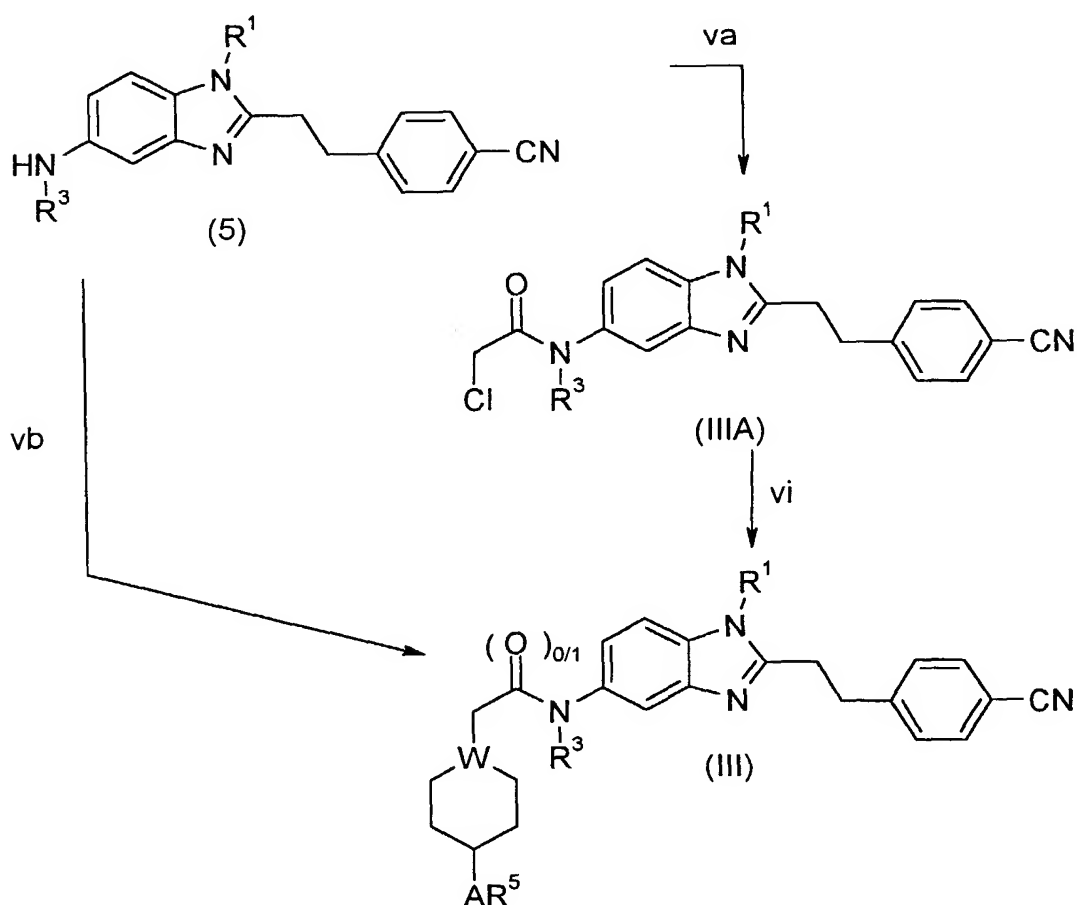
Schema 2:

Zur Umsetzung der Verbindungen (4) mit R³-Nu gemäß Stufe iv kann wie folgt vorgegangen werden. Eine Verbindung (4) wird in einem polaren Lösungsmittels, wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Methylencchlorid, Tetrahydrofuran, bevorzugt Dimethylformamid und besonders bevorzugt wasserfreies, gegebenenfalls absolutes Dimethylformamid gelöst. Die so erhaltene Lösung wird mit einer Base und dem entsprechenden Alkylierungsmittel R³-Nu versetzt. Als Base kommen die Alkali- oder die Erdalkalicarbonate des Lithiums, Natriums, Kaliums, Calciums wie Natriumcarbonat, Lithiumcarbonat, Kaliumcarbonat, Calciumcarbonat und bevorzugt Kaliumcarbonat in Betracht. Ferner sind die Alkali- oder Erdalkalihydroxide des Lithiums, Natriums, Kaliums, Magnesiums, Calciums, bevorzugt jedoch Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Lithiumhydroxid und Calciumhydroxid in Alkoholen oder Wasser einsetzbar. Das Reaktionsgemisch wird 0.5-8h, bevorzugt 1-4h bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise bei 50-120°C, besonders unter Rückfluß des verwendeten Lösemittels gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird auf üblichem Wege aufgearbeitet und das erhaltene Rohprodukt durch Kristallisation oder Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Werden die Verbindungen (5) aus den Verbindungen (4) durch reduktive Aminierung erhalten, wird wie folgt vorgegangen. In einem geeigneten Lösemittel wie beispielsweise Dichlormethan, Dichlorethan, Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Toluol wird die Verbindung (4) gelöst und zwischen 0-60°C, vorzugsweise bei 20-40°C mit der entsprechenden Carbonylverbindung in Gegenwart einer Säure, vorzugsweise einer Carbonsäure, besonders bevorzugt einer kurzkettigen Carbonsäure, höchst bevorzugt Essigsäure versetzt. Anschließend erfolgt die Zugabe eines geeigneten Reduktionsmittels. Als Reduktionsmittel kommen

erfindungsgemäß in Betracht $\text{Na}[\text{HB}(\text{OAc})_3]$, $\text{Na}[\text{BH}_3\text{CN}]$, NaBH_4 , Pd/C-H_2 , bevorzugt ist $\text{Na}[\text{HB}(\text{OAc})_3]$. Nach üblicher Aufarbeitung erfolgt die Reinigung des Produkts durch Kristallisation oder Chromatographie an Kieselgel.

- 5 Aus den Verbindungen (5) lassen sich, wie aus Schema 3 ersichtlich, durch Acylierung (Stufe va) bzw. Alkylierung (Stufe vb) die Intermediate der allgemeinen Formel (III), worin n 1 ist, erhalten.



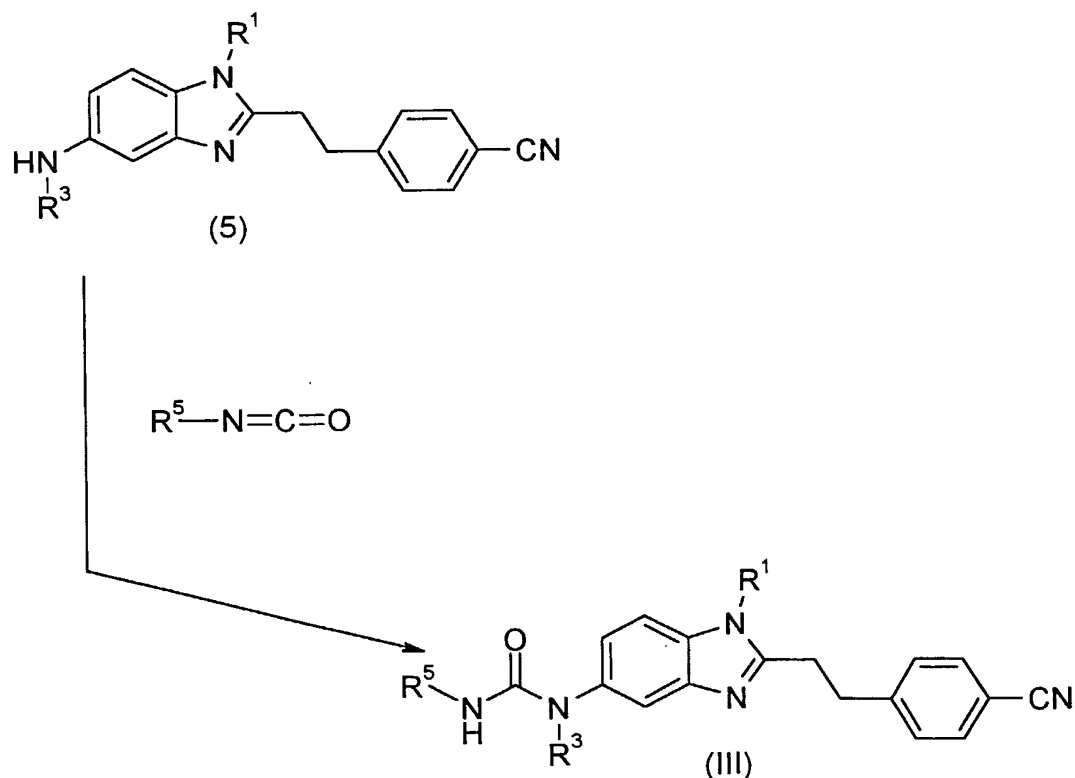
Schema 3:

- 10 Die Umsetzung der Verbindungen (5) mit den Chloressigsäure zu den Intermediaten der allgemeinen Formel (III) kann in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, gegebenenfalls in Gegenwart

- eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von
Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester,
Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan,
Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid,
5 N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid,
N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-
tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-
tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol
oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer
10 Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin
zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei
Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt werden.
Alternativ dazu können die Intermediate der allgemeinen Formel (III) auch über
Standardverfahren durch Umsetzung mit Alkylierungsreagenzien $R^4-CH_2X^1$ (mit X^1 :
15 Halogenid, Mesylat, Tosylat, etc.) oder aktivierten Carbonsäurederivaten R^4-COX^2
(mit X^2 : Halogenid, Alkoxy, etc.) in den vorstehend genannten Lösemitteln bzw.
Lösemittelgemischen in Gegenwart von Basen wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin,
N-Methyl-morpholin oder Triethylamin erhalten werden.
- 20 Die Verbindungen (IIIA) können mit den Aminen gemäß Stufe vi zu den Intermediaten
(III) umgesetzt werden. Die Verbindung (IIIA) wird in einem polaren Lösungsmittel,
wie Dimethylformamid, Dimethylactamid, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, bevorzugt
Dimethylformamid und besonders bevorzugt wasserfreies, gegebenenfalls absolutes
Dimethylformamid gelöst. Die so erhaltene Lösung wird mit einer Base und dem
25 entsprechenden Amin versetzt. Als Base kommen die Alkali- oder die
Erdalkalicarbonate des Lithiums, Natriums, Kaliums, Calciums wie Natriumcarbonat,
Lithiumcarbonat, Kaliumcarbonat, Calciumcarbonat und bevorzugt Kaliumcarbonat in
Betracht. Das Reaktionsgemisch wird 0.5-8h, bevorzugt 1-4h bei erhöhter
Temperatur, vorzugsweise bei 50-120°C, besonders unter Rückfluß des verwendeten
30 Lösemittels gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird auf üblichem Wege

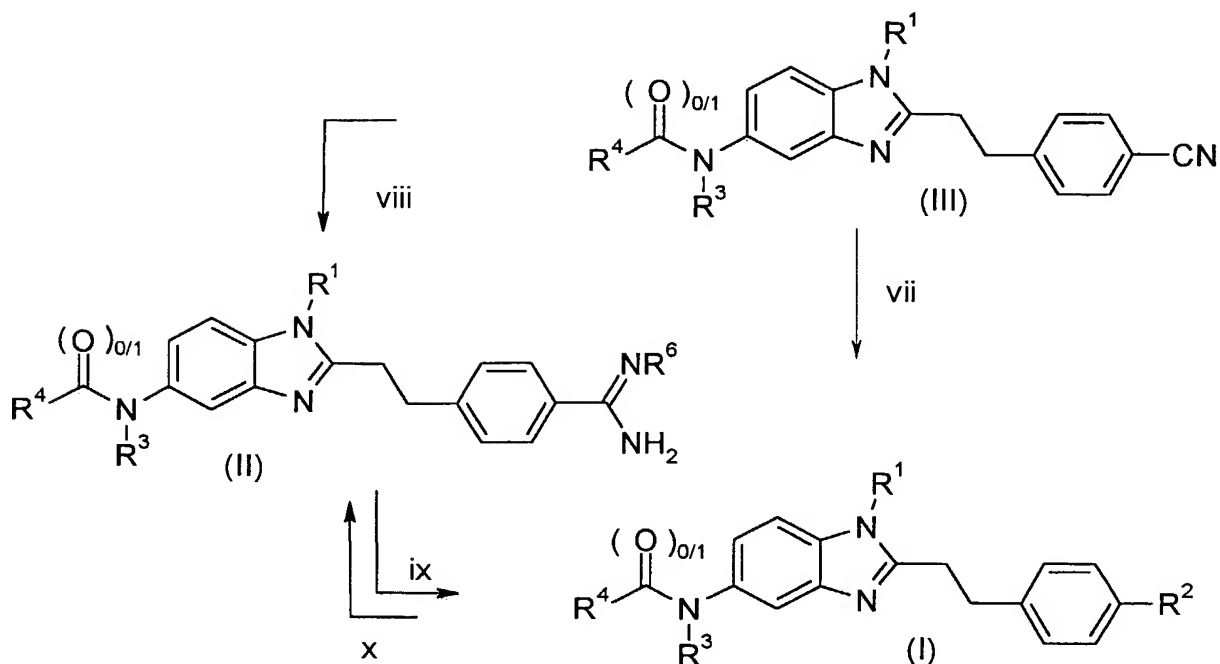
aufgearbeitet und das erhaltene Rohprodukt durch Kristallisation oder Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

- 5 Aus den Verbindungen (5) lassen sich, wie aus Schema 4 ersichtlich, durch Umsetzung mit den entsprechenden Isocyanaten die Intermediate der allgemeinen Formel (III), worin R^6 Wasserstoff bedeutet und 0 ist, erhalten. Die Verbindungen der Formel (III), worin R^6 von Wasserstoff verschieden ist, lassen sich durch Alkylierung mit einem Alkylierungsreagenz R^6-X^3 (mit X^3 : Halogenid, Mesylat, Tosylat, etc.) oder durch reduktive Aminierung entsprechend der zu Schema 2 beschriebenen
- 10 Methoden erhalten.



Schema 4:

Gemäß Stufe vii in Schema 5 sind aus den Intermediaten (III) die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zugänglich.

Schema 5

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in denen $R^2 -C(=NH)NH_2$ bedeutet, kann auf unterschiedliche Art und Weise vorgegangen werden.

5

Eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) erhält man beispielsweise durch Behandlung einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) mit einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder Benzylalkohol gegebenenfalls im Gemisch mit einem anderen organischen Lösungsmittel wie beispielsweise Chloroform, Nitrobenzol oder Toluol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder durch Umsetzung eines entsprechenden Amids mit einem Trialkyloxoniumsalz wie Triethyloxonium-tetrafluorborat in einem Lösemittel wie Methylenechlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 0-20°C und nachfolgender Aminolyse mit

10

beispielsweise alkoholischer Ammoniaklösung. Alternativ dazu lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) erhalten durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) mit Schwefelnukleophilen wie z.B. Schwefelwasserstoff, Ammonium- bzw. Natriumsulfid, Natriumhydrogensulfid,

15

Kohlenstoffdisulfid, Thioacetamid oder Bistrimethylsilylthioether gegebenenfalls in Gegenwart von Basen wie Triethylamin, Ammoniak, Natriumhydrid oder Natriumalkoholat in Lösungsmitteln wie Methanol, Ethanol, Wasser, Tetrahydrofuran, Pyridin, Dimethylformamid oder 1,3-Dimethyl-imidazolidin-2-on bei 20-100 °C und
5 anschließende Behandlung mit einem geeigneten Methylierungsmittel wie z.B. Methyljodid oder Dimethylsulfat in einem Lösungsmittel wie Acetonitril oder Aceton bei Temperaturen zwischen -10 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 0-20°C und anschließende Behandlung mit Ammoniak, Ammoniumcarbonat oder Ammoniumchlorid in einem geeigneten Alkohol, wie beispielsweise Methanol,
10 Ethanol, Isopropanol etc. bei Temperaturen zwischen -10 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 0-20°C.

Ferner sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zugänglich durch Behandlung einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) mit
15 Lithiumhexamethyldisilazid in einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie z.B. Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen -20 und 50 °C, vorzugsweise jedoch bei 0-20 °C und anschließende Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure bei 0-5 °C. Ein weiterer alternativer Zugang zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gelingt durch Behandlung einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) mit
20 Ammoniumchlorid und Trimethylaluminium in einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie z.B. Toluol bei Temperaturen zwischen 20 und 150 °C, vorzugsweise jedoch bei 110 °C.

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in denen R^2 -CH₂-NH₂ bedeutet, lassen
25 sich aus den Intermediaten (III) beispielsweise durch katalytische Hydrierung an Raney-Nickel erhalten. Diese Umsetzungen werden vorzugsweise in protischen organischen Lösemitteln wie kurzkettigen Alkoholen (Methanol, Ethanol oder Isopropanol) bei Temperaturen zwischen 10-40°C, vorzugsweise bei 20-30°C unter Normaldruck durchgeführt.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel (II) erhält man beispielsweise durch Behandlung einer Verbindung der allgemeinen Formel (III), (Schema 3, Stufe vii) mit Hydroxylamin in Gegenwart von Carbonaten oder Alkoholaten der Alkali- oder Erdalkalimetalle in Lösemitteln wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol gegebenenfalls im Gemisch mit Dioxan oder Tetrahydrofuran. Die Alkoholate können dargestellt werden aus den jeweiligen Alkalimetallen oder Metallhydriden und dem entsprechenden Alkohol. Die Reaktion wird vorzugsweise bei 20-100°C, besonders bevorzugt bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels durchgeführt. Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind alternativ zugänglich durch

Behandlung einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) mit einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder durch Umsetzung eines entsprechenden Amids mit einem Trialkyloxoniumsalz wie Triethyloxonium-tetrafluorborat in einem Lösemittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 0-20°C und anschließende Behandlung mit Hydroxylamin in Gegenwart von Basen in einem geeigneten Alkohol, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol etc. bei Temperaturen zwischen -10 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 0-20°C.

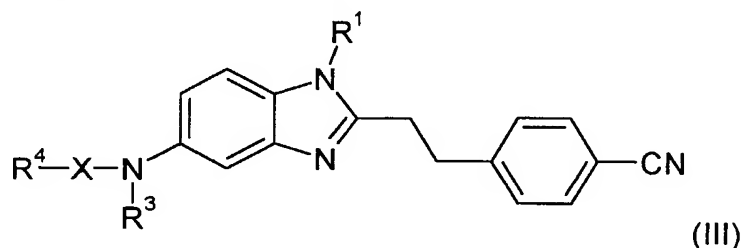
Eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) erhält man beispielsweise durch Behandlung einer Verbindung der allgemeinen Formel (II), (Schema 3, Stufe viii) mit Wasserstoff in Gegenwart von Hydrierkatalysatoren wie Raney-Nickel oder Rhodium/Aluminiumoxid in Wasser oder Methanol gegebenenfalls unter Zusatz von Säuren wie Salzsäure oder Methansulfonsäure oder durch Behandlung mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle in Essigsäure/Essigsäureanhydrid bei 20-50 °C und 1-5 bar Wasserstoffdruck, bevorzugt bei Raumtemperatur und Normaldruck.

Die Acyl- oder Alkoxycarbonyl-Prodrugs (II) der Verbindung mit der allgemeinen

Formel (I) erhält man durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit den entsprechenden Säurechloriden in Gegenwart von Basen wie z.B.

Triethylamin, N-Methylmorpholin, Diethylisopropylamin oder DBU in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid.

- 5 Ihrer zentralen Bedeutung für die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie für die Synthese der Prodrugs der allgemeinen Formel (II) entsprechend, zielt ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung auf die Intermediate der allgemeinen Formel (III)



- 10 worin die Reste X, R1, R3 und R4 die voranstehenden genannten Bedeutungen aufweisen.

Die Verbindungen der Formel (III) stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Benzimidazol-Derivate der allgemeinen Formel (I) sowie der
15 der erfindungsgemäßen Prodrugs der allgemeinen Formel (II) dar.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel mit Tryptase-inhibierender Wirkung Verwendung finden. Sind überall dort anwendbar, wo
20 Tryptase-Inhibitoren einen therapeutischen Nutzen entfalten können.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und/oder Behandlung entzündlicher und/oder allergischer Erkrankungen. Besonders bevorzugt ist die
25 eingangs genannte Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Asthma bronchiale, allergischer Rhinitis, allergischer Conjunctivitis, atopischer Dermatitis,

Urticaria, allergischer Otitis, allergischer Magen-Darmerkrankungen, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, anaphylaktischer Schock, septischer Schock, Schocklunge (ARDS) und Arthritis.

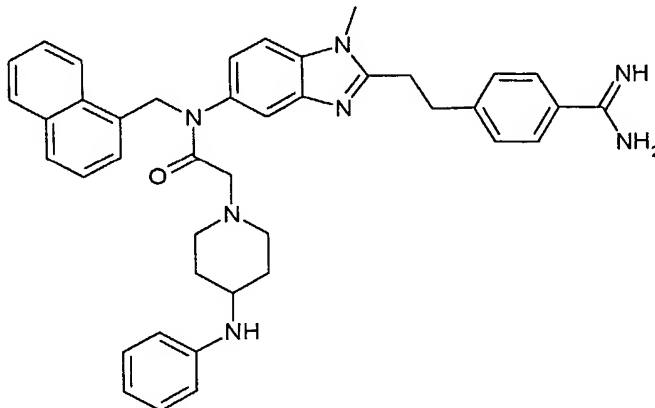
- 5 Ferner ist von Interesse die eingangs genannte Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Fibrosen wie Lungenfibrose, fibrosierende Alveolitis und Narbenbildung, von Kollagenosen wie Lupus erythematoses und Sklerodermie sowie von Arteriosklerose, Psoriasis und Neoplasien.

10

Im Folgenden werden exemplarische Vorgehensweisen zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen detaillierter beschrieben. Die nachfolgenden Synthesebeispiele dienen ausschließlich einer detaillierteren Erläuterung, ohne den Gegenstand der Erfindung auf selbige zu beschränken.

15

Beispiel 1: N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-(4-phenylamino-piperid-1-yl)-acetamid, dihydrochlorid



a) N¹-Methyl-1,2-diamino-4-nitrobenzol

- 5 2-Fluor-5-nitro-anilin (15,0 g, 160 mmol) wird in 480 mL 40%iger wäßriger Methylaminlösung aufgenommen, 2,5 Tage bei Raumtemperatur und 2 h bei 40-50 °C gerührt. Es wird mit Wasser verdünnt, der Feststoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.
Ausbeute: 26 g (97 %); Schmp.: 171-173 °C.

10

b) 2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-5-nitro-benzimidazol

- N¹-Methyl-1,2-diamino-4-nitrobenzol (8,3 g, 49,6 mmol) und *p*-Cyano-phenyl-propionsäure (9,6 g, 55 mmol) werden in 90 mL POCl₃ aufgenommen, und 1,5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das überschüssige POCl₃ mit
15 Eiswasser zersetzt. Es wird mit NH₃ unter Rühren/Kühlung alkalisch gestellt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus DMF umkristallisiert.
Ausbeute: 11,7 g (76,4 %); Schmp.: 202-204 °C.

20

c) 5-Amino-2-[2-(4-cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol

2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-5-nitro-benzimidazol (5,5 g, 18 mmol) in 150 mL THF und 75 mL Methanol wird in Gegenwart von 1,0 g 5% Pd/C bei

Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat nicht komplett zur Trockene eingengt, mit 100 mL Acetonitril verdünnt und bis zu einem Restvolumen von 30 mL eingengt. Der Kristallbrei wird abgekühlt und filtriert. Die Kristalle werden mit kaltem Acetonitril und Ether gewaschen.

5 Ausbeute: 4,7 g (94 %); Schmp.: 187-192 °C.

d) 2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-5-naphth-1-ylmethylamino-benzimidazol

1.0 g (3.6 mmol) 5-Amino-2-[2-(4-cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol und 1-
10 Naphthylaldehyd (0.33 mL, 3.6 mmol) werden in 25 mL Dichlormethan mit 0,22 mL Essigsäure bei Raumtemperatur und unter Rühren mit Na[HB(OAc)₃] versetzt. Es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser überschichtet, vorsichtig mit konzentrierter, wässriger Salzsäure angesäuert und im Anschluß mit 4N NaOH-Lösung alkalisch gestellt. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und
15 eingengt. Das Produkt wird über Kieselgel chromatographiert und gegebenenfalls aus Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 0.8 g (67%); Schmp.: 112-114 °C.

20 e) N-{2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-(naphth-1-ylmethyl)-2-chlor-acetamid

Eine Mischung aus 4.0 g (9.6 mmol) 2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-5-naphth-1-ylmethylamino-benzimidazol und 1.1 mL (10.0 mmol) N-Methylmorpholin in 80 ml Dichlormethan wurden auf 10 °C gekühlt. Eine Lösung von 0.8 mL (10.0 mmol)
25 Chloracetylchlorid in 15 ml Dichlormethan wurden innerhalb von 15 min zu der Lösung getropft. Anschließend wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Wasser und verdünnter Kaliumcarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Das Produkt wird über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 4.1 g, 87 %.

f) N-{2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-(naphth-1-ylmethyl)-2-(4-phenylamino-piperid-1-yl)-acetamid

Eine Lösung von 2.1 g (4,3 mmol) N-{2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-(naphth-1-ylmethyl)-2-chlor-acetamid, 1,5 g (6,0 mmol) 4-Phenylamino-1-piperidin, 2.2 mL N-Methylmorpholin in 15 mL Dimethylformamid werden 8 Stunden bei 70-80 °C gerührt. Anschließend wird auf Eis gegossen, mit Essigester extrahiert und mit Wasser gewaschen, getrocknet und abdestilliert. Das Produkt wird über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 2.0 g (73 %).

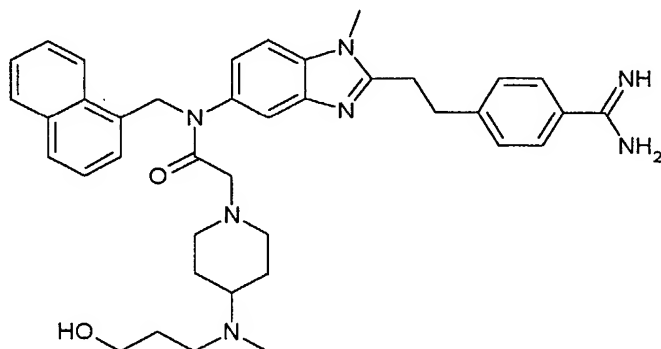
g) N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-(4-phenylamino-piperid-1-yl)-acetamid, dihydrochlorid

N-{2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-[3-(4-cyanophenyl)-propionamid] (1.3 g, 2.9 mmol) wird in 50 mL einer gekühlten bei 0 °C gesättigten ethanolischen HCl-Lösung aufgenommen. Es wird bis zur vollständigen Auflösung des Eduktes gerührt und anschließend über Nacht bei 0-5 °C gehalten. Das Ethanol wird bei maximal 40 °C abdestilliert und der Rückstand in 40 mL einer bei 0 °C gesättigten ethanolischen Ammoniak-Lösung aufgenommen. Es wird 2 h bei Raumtemperatur, 3 h bei 50-60 ° gerührt, mit weiteren 10 mL ges. Ammoniak-Lösung versetzt, 2 h unter Rückfluß gekocht und über Nacht bei Raumtemperatur gehalten. Die ausgefallenen anorganischen Salze werden abfiltriert, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 1.0 g (62 %);

¹H-NMR (250 MHz, CD₃OD): δ= 8.21-6.55 (19H, Aryl-H), 5.52 (2H, s, napht.-CH₂-N), 3.87 (2H, CH₂-CO), 4.74 (3H, s, N-CH₃), 3.24 (4H, aryl-CH₂CH₂-), 3.63, 2.36-1.64 (9H, m, pip.CH₂; CH).

Beispiel 2: N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-{4-[N-methyl-N-(3-hydroxypropyl)-amino]-piperid-1-yl}-acetamid, trihydrochlorid



5 a) N-{2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-(naphth-1-ylmethyl)-2-{4-[N-methyl-N-(3-hydroxypropyl)-amino]-piperid-1-yl}-acetamid

Die Synthese gelingt ausgehend von gemäß Beispiel 1, Stufe e erhältlichem N-{2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-(naphth-1-ylmethyl)-2-chloracetamid, 4-[N-Methyl-N-(3-hydroxypropyl)-amino]-1-piperidin und Kaliumcarbonat analog zu der in Beispiel 1, Stufe f beschriebenen Vorgehensweise.

10 Ausbeute: 92 %.

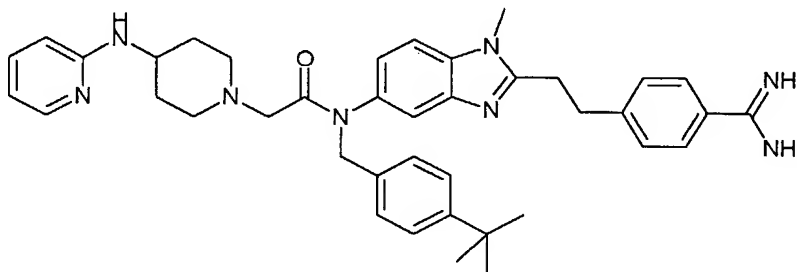
15 b) N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-{4-[N-methyl-N-(3-hydroxypropyl)-amino]-piperid-1-yl}-acetamid, trihydrochlorid

Die Synthese der Titelverbindung erfolgt wie für Beispiel 1 Stufe g beschrieben ausgehend aus N-{2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-(naphth-1-ylmethyl)-2-{4-[N-methyl-N-(3-hydroxypropyl)-amino]-piperid-1-yl}-acetamid.

20 Ausbeute: 37 %.

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ= 9.38; 9.16 (4H, 2s, NH₂-C=N⁺H₂), 8.19-6.66 (14H, m, aryl/naphthyl-H), 5.36 (2H, s, naphth.-CH₂-N), 3.63 (3H, s, NCH₃), 3.43 (2H, t, J=6.5Hz, OCH₂-), 3.32 (2H, s, CH₂C=O), 3.13 (4H, s, aryl-CH₂CH₂), 2.93, 2.56 (3H, N-CH₃), 2.17-1.39 (14H, m, pip. CH₂, CH, OH).

Beispiel 3: N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-(4-tert-butylphenylmethyl)-2-[4-(2-pyridylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid



5

a) 2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-5-(4-tert-butylphenylmethyl)-amino-benzimidazol

Die reduktive Aminierung gelingt ausgehend von gemäß Beispiel 1, Stufe c erhältlichem 5-Amino-2-[2-(4-cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol und 4-tert-Butyl-benzaldehyd analog zu der in Beispiel 1, Stufe d beschriebenen Vorgehensweise.

Ausbeute: 60 %

10

15

b) N-{2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-(4-tert-butylphenylmethyl)-2-chlor-acetamid

Analog Beispiel 1, Stufe e wurde 2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-5-(4-tert-butylphenylmethyl)-amino-benzimidazol mit Chloracetylchlorid umgesetzt. Die Reinigung erfolgte chromatographisch an Kieselgel. Ausbeute: 100 %.

20

c) N-{2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-(4-tert-butylphenylmethyl)-2-[4-(2-pyridylamino)-piperid-1-yl]-acetamid

N-{2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-(4-tert-butylphenylmethyl)-2-chlor-acetamid wurde nach Beispiel 1, Stufe f mit 4-(2-Pyridyl)-amino-piperidin umgesetzt. Die chromatographische Reinigung erfolgte an Kieselgel.

Ausbeute: 56 %

25

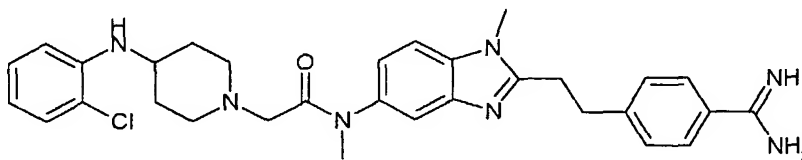
d) N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-(4-tert-butyl-phenylmethyl)-2-[4-(2-pyridylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid

Analog Beispiel 1, Stufe g wurde N-{2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-(4-tert-butylphenylmethyl)-2-[4-(2-pyridylamino)-piperid-1-yl]-acetamid zur Titelverbindung umgesetzt. Die Reinigung erfolgte chromatographisch an Kieselgel.

Ausbeute: 53 %.

¹H-NMR (250 MHz, CD₃OD): δ= 7.89-6.45 (15H, m, aryl/pyridyl-H), 4.93 (2H, s, aryl-CH₂-N), 3.74 (3H, s, N-CH₃), 3.64, 3.26 (4H, m, aryl-CH₂CH₂), 2.45-1.62 (11H, m, pip.-CH₂, CH, CH₂C=O), 1.25 [9H, s, C(CH₃)₃].

Beispiel 4: N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-(methyl)-2-[4-(2-Chlorphenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid-dihydrochlorid



b) 2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-5-methylamino-benzimidazol

11.2 g (30.0 mmol) N-{2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-trifluoracetamid, 10.5 g (76.0 mmol) Kaliumcarbonat und 2.0 mL Methyljodid werden in 80 mL Dimethylsulfoxid 3 Stunden bei 40-50 °C gerührt. Anschließend wird mit 100 mL Ethylacetat verdünnt, auf Wasser gegossen und extrahiert. Die organische Phase wird nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert. Das methylierte Trifluoracetamid wird in MeOH aufgenommen, mit 10 mL konz. wässriger Ammoniaklösung versetzt und 4 h bei 30-40 °C gerührt. Das Methanol wird abdestilliert, der Rückstand in 75 mL Ethylacetat aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird aus Diethylether kristallisiert.

Ausbeute: 6.5 g (75 %); Schmp.: 155-158 °C.

c) N-{2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-chlor-acetamid

Nach Beispiel 1, Stufe e werden 2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-5-methylamino-benzimidazol mit Chloracetylchlorid umgesetzt. Die Reinigung erfolgte chromatographisch an Kieselgel.

Ausbeute: 68 %.

d) N-{2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-(methyl)-2-[4-(2-chlorphenyl)amino-piperid-1-yl]-acetamid

Analog Beispiel 1, Stufe f wurde N-{2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-chlor-acetamid mit 4-(2-Chlorphenyl)-amino-1-piperidin umgesetzt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel.

Ausbeute: 86 %.

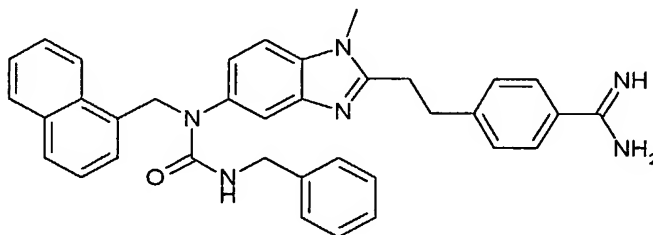
e) N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-chlorophenyl)amino-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid

N-{2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-(methyl)-2-[4-(2-chlorophenyl)amino-piperid-1-yl]-acetamid wurde analog Beispiel 1, Stufe g zur

- 5 Titilverbindung umgesetzt. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographiert. Ausbeute: 1.1 g (73 %).

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ= 9.40, 9.05 (4H, 2s, NH₂-C=N⁺H₂), 7.90-6.52 (11H, m, aryl-H), 4.76 (1H, d, J= 8.0 Hz, NH-CH), 3.81 (3H, N-CH₃), 3.31 (4H, s, aryl-CH₂CH₂-), 2.80 (2H, s, CH₂C=O), 3.22 (3H, s, N-CH₃), 3.35, 2.86-1.38 (9H, m, pip.-CH₂, CH).

Beispiel 5: N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-(naphth-1-ylmethyl)-N'-benzyl-harnstoff, hydrochlorid



a) 1-{2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-1-(naphth-1-ylmethyl)-3-benzylharnstoff

1.37 g (3.3 mmol) aus Beispiel 1, Stufe d erhältliches 2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-5-naphth-1-ylmethylamino-benzimidazol wurden in 20 mL Dichlormethan gelöst bei Raumtemperatur wurde 0.40 g (3.0 mmol) Benzylisocyanat zu der Lösung getropft. Anschließend wurde 6 h bei 50 °C gerührt und über Nacht stehengelassen. Die Lösung wurde am Rotationsverdampfer im Vakuum eingedampft und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 1.28 g (71 %).

b) 1-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-1-(naphth-1-yl-methyl)-3-benzylharnstoff, hydrochlorid

1.25 g (2.27 mmol) 1-{2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-1-(naphth-1-ylmethyl)-3-benzylharnstoff wurde nach Beispiel 1, Stufe g zum Amidin
5 umgesetzt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel.

Ausbeute: 1.23 g (67 %).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CD_3OD): δ = 8.33-6.85 (19H, m, aryl-H), 5.40 (2H, s, naphth.-
 $\text{CH}_2\text{-N}$), 4.34 (2H, s, aryl- $\text{CH}_2\text{-N}$), 3.63 (3H, s, NCH_3), 3.19 (4H, s, aryl- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$).

Die nachfolgenden Tabellen fassen in Analogie zu den vorstehend beschriebenen Beispielen weitere, erfindungsgemäß synthetisierte Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zusammen.

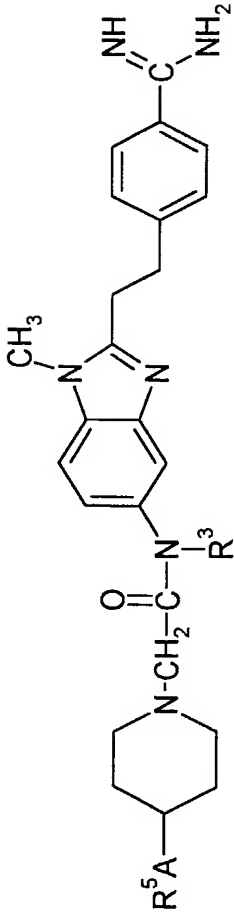
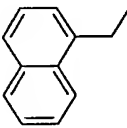
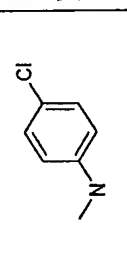
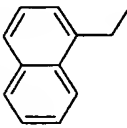
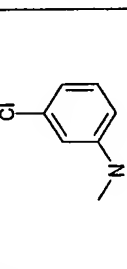
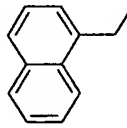
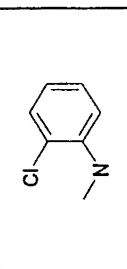
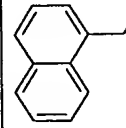
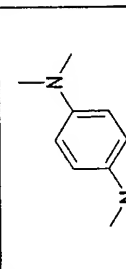
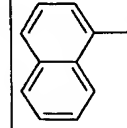
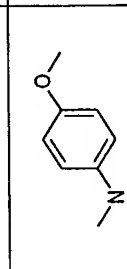
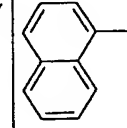
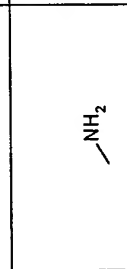
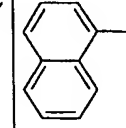
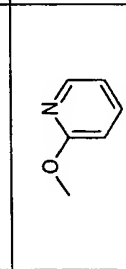
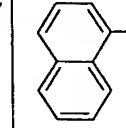
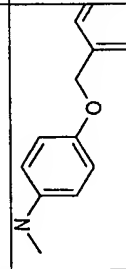
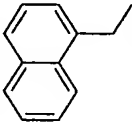
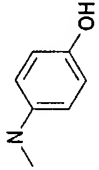
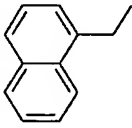
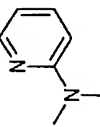
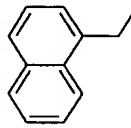
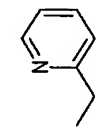
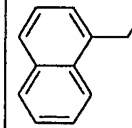
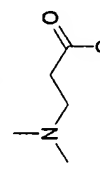
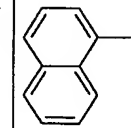
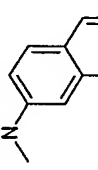
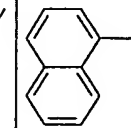
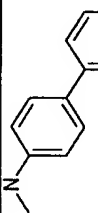
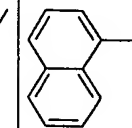
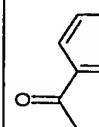
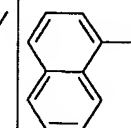
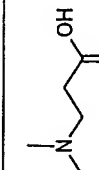
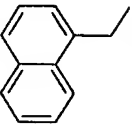
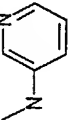
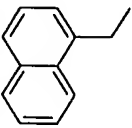

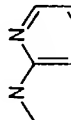
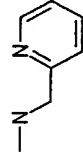
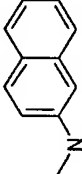
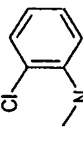
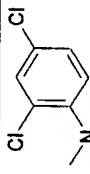
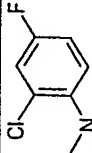
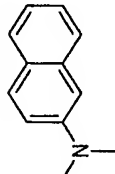


Tabelle 1:

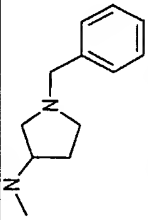
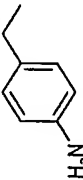
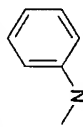
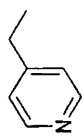
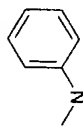
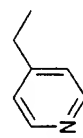
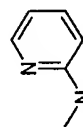
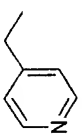
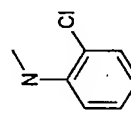
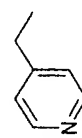
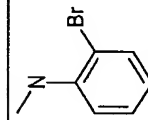
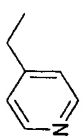
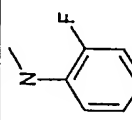
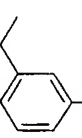
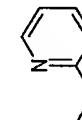
| Nr | -R ³ | -AR ⁵ | Chemische Bezeichnung |
|----|-----------------|------------------|---|
| 6 | | | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(2-pyridylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 7 | | | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(2-pyridylcarbonsäureamid)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 8 | | | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-benzoesäureamid-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 9 | | | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(benzyl)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |

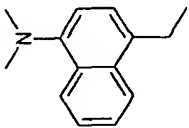
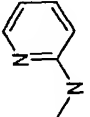
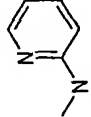
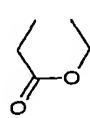
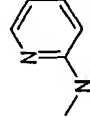
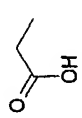
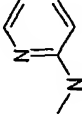
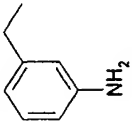
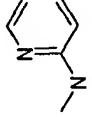
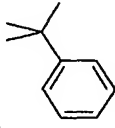
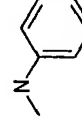
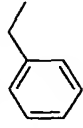
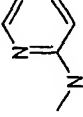
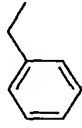
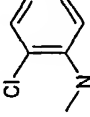
| | | | |
|----|---|---|--|
| 10 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(4-chlorophenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 11 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(3-chlorophenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 12 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(2-chlorophenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 13 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(4-dimethylaminophenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, trihydrochlorid |
| 14 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(4-methoxyphenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 15 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-amino-piperid-1-yl]-acetamid, trihydrochlorid |
| 16 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(2-pyridinoxy)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 17 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(4-benzoyloxy-phenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |

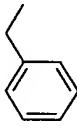
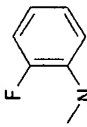
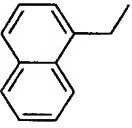
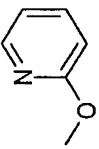
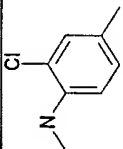
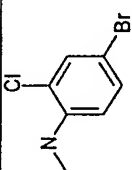
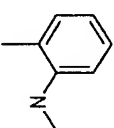
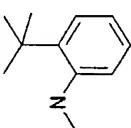
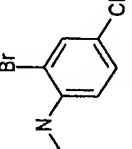
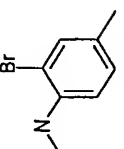
| | | | |
|----|---|---|---|
| 18 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(4-hydroxyphenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 19 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(2-pyridyl-N-methyl-amino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 20 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(2-pyridylmethyl)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 21 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(N-methyl-N-propionsäureethylester)-piperid-1-yl]-acetamid, trihydrochlorid |
| 22 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(2-naphthylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 23 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(4-biphenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 24 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(phenylcarbonyl)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 25 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(N-methyl-N-propionsäure)-piperid-1-yl]-acetamid, diacetat |

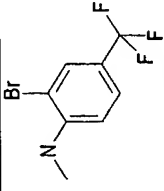
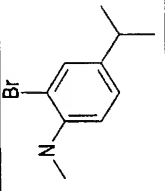
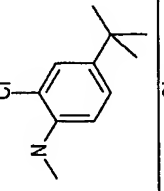
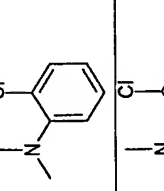
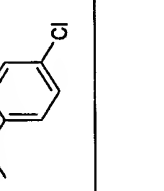
| | | | |
|----|---|---|---|
| 26 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(3-pyridylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 27 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(4-pyridylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 28 | -CH ₃ |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-pyridylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 29 | -CH ₃ |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-pyridylmethylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 30 | -CH ₃ |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-naphthylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 31 | -CH ₃ |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-chlorophenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 32 | -CH ₃ |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2,4-dichlorophenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 33 | -CH ₃ |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-chlor-4-fluorophenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 34 | -CH ₃ |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-naphthyl-N-methylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |

| | | | |
|----|------------------|--|---|
| 35 | -CH ₃ | | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-bromophenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 36 | -CH ₃ | | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-fluorophenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 37 | -CH ₃ | | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-iodophenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 38 | -CH ₃ | | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-trifluoromethylphenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 39 | -CH ₃ | | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-trifluoromethoxyphenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 40 | -CH ₃ | | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-amidinophenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 41 | -CH ₃ | | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2,4,6-trifluorophenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 42 | -CH ₃ | | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(aminofluoren)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |

| | | | |
|----|---|---|--|
| 43 | -CH ₃ |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-[(N-benzyl)-2-pyrrolidylamino]-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 44 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[4-aminophenyl-methyl]-2-(4-phenylamino-piperid-1-yl)-acetamid, dihydrochlorid |
| 45 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[4-pyridylmethyl]-2-(4-phenylamino-piperid-1-yl)-acetamid, dihydrochlorid |
| 46 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[4-pyridylmethyl]-2-[4-(2-pyridylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 47 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[4-pyridylmethyl]-2-[4-(2-chlorophenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 48 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[4-pyridylmethyl]-2-[4-(2-bromophenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 49 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[4-pyridylmethyl]-2-[4-(2-fluorophenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 50 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[3-nitrophenylmethyl]-2-[4-(2-pyridylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |

| | | | |
|----|---|---|---|
| 51 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[4-dimethylamino-naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(2-pyridylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 52 | H |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-2-[4-(2-pyridylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 53 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[ethancarbonsäureethylester]-2-[4-(2-pyridylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 54 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[ethancarbonsäure]-2-[4-(2-pyridylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 55 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[3-aminophenyl-methyl]-2-[4-(2-pyridylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 56 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[(1-methyl-1-phenyl)-ethan]-2-[4-(phenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 57 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[benzyl]-2-[4-(2-pyridylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 58 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-benzyl-2-[4-(2-chlorphenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |

| | | | |
|----|---|---|---|
| 59 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-benzyl-2-[4-(2-fluorophenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 60 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(2-pyridyloxy)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 61 | CH ₃ |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-chlor-4-methylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 62 | CH ₃ |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-chlor-4-bromamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 63 | CH ₃ |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-methylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 64 | CH ₃ |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-tertbutylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 65 | CH ₃ |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-brom-4-chloramino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 66 | CH ₃ |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-brom-4-methylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |

| | | | |
|----|-----------------|--|--|
| 67 | CH ₃ |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-brom-4-trifluormethylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 68 | CH ₃ |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-brom-4-isopropylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 69 | CH ₃ |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-chlor-4-terbutylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 70 | CH ₃ |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-chlor-N-methylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 71 | CH ₃ |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2,4-dichlor-N-methylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |

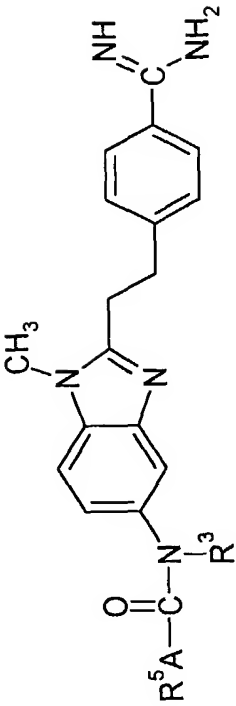
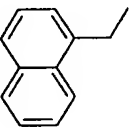
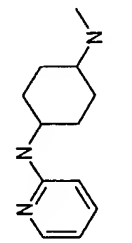
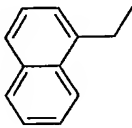
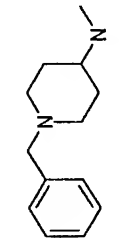
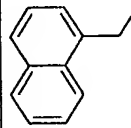
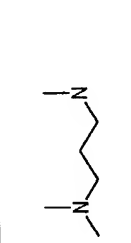
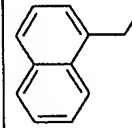
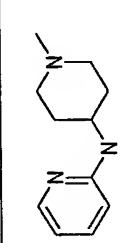
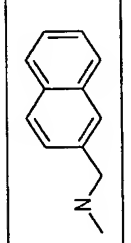
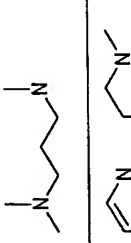
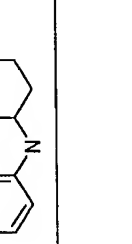
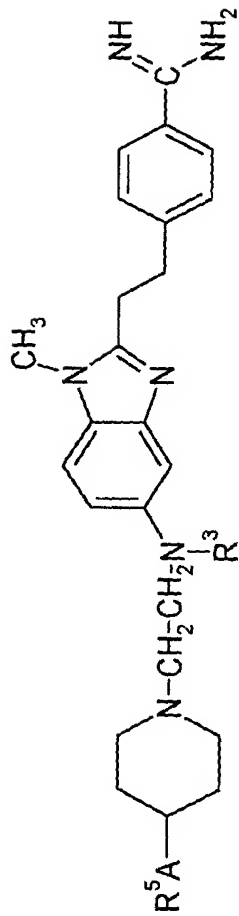


Tabelle 2:

| Nr | -R ³ | -AR ⁵ | Chemische Bezeichnung |
|----|-----------------|------------------|--|
| 72 | | | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-N'-phenyl-harnstoff, hydrochlorid |
| 73 | | | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-N'-(3-methoxy)-phenyl, hydrochlorid |
| 74 | | | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-N'-(3-chloro)-phenyl, hydrochlorid |
| 75 | | | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-N'-(1-naphthyl)-harnstoff, hydrochlorid |

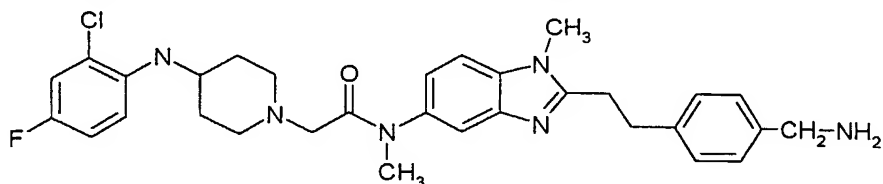
| | | | |
|----|---|---|--|
| 76 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-N'-[4-(2-pyridyl)-amino-cyclohexyl]-harnstoff, hydrochlorid |
| 77 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-N'-[4-(benzyl)-piperidin-4-yl]-harnstoff, hydrochlorid |
| 78 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-N'-methyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-harnstoff, hydrochlorid |
| 79 |  |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-N'-[4-(2-pyridyl)-amino]-piperid-1-in-harnstoff, hydrochlorid |
| 80 | -CH ₃ |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-N'-[4-(2-naphthylmethylamino)]-harnstoff, hydrochlorid |
| 81 | H |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N'-methyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-harnstoff, hydrochlorid |
| 82 | H |  | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N'-[4-(2-pyridyl)-amino]-piperid-1-in-harnstoff, hydrochlorid |



5 Tabelle 3:

| Nr | -R ³ | -AR ⁵ | Chemische Bezeichnung |
|----|-----------------|------------------|--|
| 83 | | | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(2-pyridylamino)-piperid-1-yl]-ethylamin, dihydrochlorid |

Beispiel 84: N-{2-[2-(4-Aminobenzyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-chlor-4-fluorphenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, ditrifluoracetat



Stufe a) 2-[2-(4-Aminobenzyl)-ethyl]-1-methyl-5-methylamino-benzimidazol

- 5 Nach Beispiel 4 Stufe b synthetisiertes 2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-5-methylamino-benzimidazol (4,9 g, 17 mmol) wird in 100 mL Methanol und 25 mL Tetrahydrofuran in Gegenwart von 1 g Raney-Nickel und 4 mL gesättigter alkoholischer Ammoniaklösung bei Raumtemperatur und Normaldruck 10 Stunden hydriert. Anschließend wird die Lösung noch 2 Stunden bei 30-40 °C und 5 bar
- 10 geschüttelt. Es wird von der Mutterlauge abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert.
- Ausbeute: 3,4 g (69%).

Stufe b) 2-[2-(4-(tert-Butyloxycarbonylamino)benzyl)-ethyl]-1-methyl-5-methylamino-benzimidazol

- 15 2-[2-(4-Aminobenzyl)-ethyl]-1-methyl-5-methylamino-benzimidazol (3,4 g, 11,6 mmol) werden in 50 mL Dichlormethan gelöst und auf 5 °C abgekühlt. Innerhalb von 30 min wird eine Lösung von 2,5 g (11,5 mmol) Di-tert-butyldicarbonat in 10 mL Dichlormethan dazugetropft. Man rührt 2 Stunden bei ca. 5 °C und anschließend
- 20 2 Stunden bei Raumtemperatur. Die Reinigung der Verbindungen erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel.
- Ausbeute: 3,0 g (66%).

Stufe c) N-{2-[2-(4-(tert-Butyloxycarbonylamino)benzyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-chloracetamid

- 25 Nach Beispiel 1, Stufe e werden 2-[2-(4-(tert-Butyloxycarbonylamino)benzyl)-ethyl]-1-methyl-5-methylamino-benzimidazol (2,1 g, 5,3 mmol) mit Chloracetylchlorid umgesetzt. Die Reinigung erfolgte chromatographisch an Kieselgel.
- Ausbeute: 2,5 g (100%).

Stufe d) N-{2-[2-(4-(Aminobenzyl)-ethyl)-1-methyl-benzimidazol-5-yl]}-N-methyl-2-[4-(2-chlor-4-fluorphenylamino)-piperid-1-yl] acetamid, ditrifluoracetat

- 5 1,2 g (3,5 mmol) 4-(2-Chlor-4-Fluorphenylamino)-1-piperidin wurden mit 1,3 g (2,7 mmol) N-{2-[2-(4-(tert-Butyloxycarbonylamino)benzyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-chloracetamid und 2,8 g Kaliumcarbonat in 15 mL Dimethylformamid innerhalb von 3 Stunden bei 80-90 °C alkyliert. Anschließend wurde mit Trifluoressigsäure die Schutzgruppe abgespalten. Die Reinigung der
- 10 Titelverbindung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel.
- Ausbeute: 1,5 g (84%).

¹H-NMR (250 MHz, CD₃OD): δ= 7.95–6.61 (m, 10 H, aryl-H), 4.09 (s, 2H, Ph-CH₂-N), 3.94-3.50 und 3.18-2.93 (m, 5H, Piperidin), 3.82 (s, 3H, Imidazol-CH₃), 3.42 (t, 2H, J = 6.7 Hz, CH₂-Ph), 3.38 (s, 3H, N-CH₃), 3.23 (t, 2H, J = 8.2 Hz, CH₂-Ph), 2.41-2.07

15 (m, 2H, CH₂-Piperidin), 1.97-1.68 (m, 2H, CH₂-Piperidin).

Die nachfolgende Tabelle 4 fasst in Analogie zu dem vorstehend beschriebenen Beispiel 84 weitere, erfindungsgemäß synthetisierte Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zusammen.

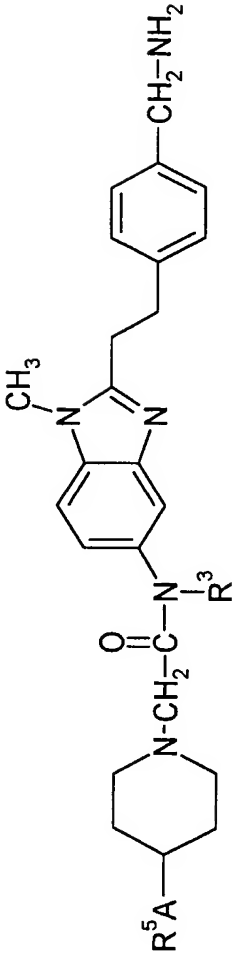
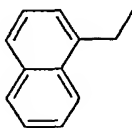
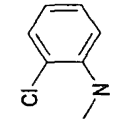
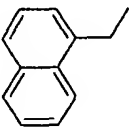
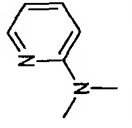
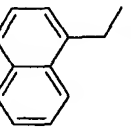
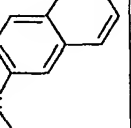
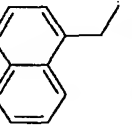
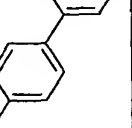
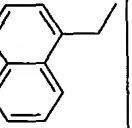
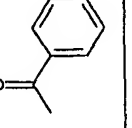
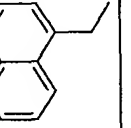
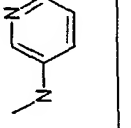
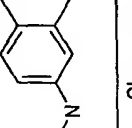
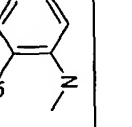
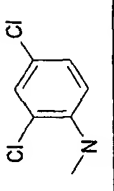
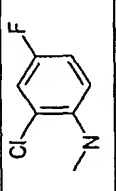
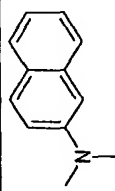
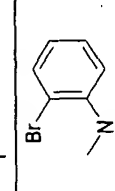
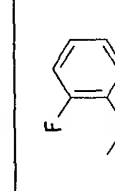
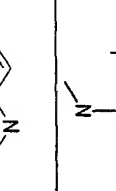
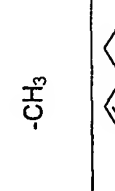
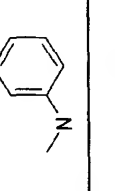
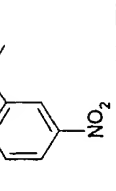



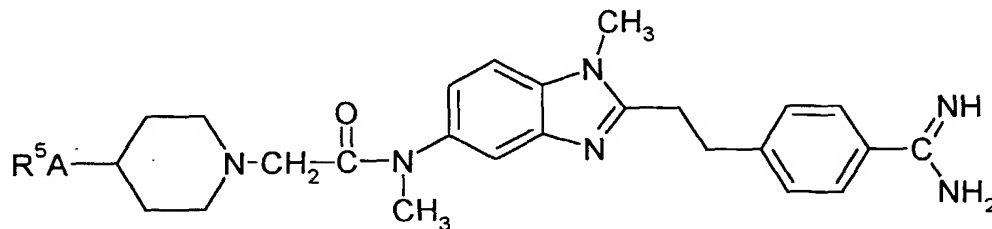
Tabelle 4:

| Nr | -R ³ | -AR ⁵ | Chemische Bezeichnung |
|----|-----------------|------------------|---|
| 85 | | | N-{2-[2-(4-Aminomethylphenyl)-ethyl]-1-methylbenzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(2-pyridylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 86 | | | N-{2-[2-(4-Aminomethylphenyl)-ethyl]-1-methylbenzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(benzyl)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 87 | | | N-{2-[2-(4-Aminomethylphenyl)-ethyl]-1-methylbenzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(4-chlorophenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 88 | | | N-{2-[2-(4-Aminomethylphenyl)-ethyl]-1-methylbenzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(3-chlorophenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |

| | | | |
|----|---|---|---|
| 89 |  |  | N-{2-[2-(4-Aminomethylphenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(2-chlorophenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 90 |  |  | N-{2-[2-(4-Aminomethylphenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(2-pyridyl-N-methyl-amino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 91 |  |  | N-{2-[2-(4-Aminomethylphenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(2-naphthylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 92 |  |  | N-{2-[2-(4-Aminomethylphenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(4-biphenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 93 |  |  | N-{2-[2-(4-Aminomethylphenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(phenylcarbonyl)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 94 |  |  | N-{2-[2-(4-Aminomethylphenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[naphth-1-ylmethyl]-2-[4-(3-pyridylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 95 | -CH ₃ |  | N-{2-[2-(4-Aminomethylphenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-naphthylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 96 | -CH ₃ |  | N-{2-[2-(4-Aminomethylphenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-chlorophenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |

| | | | |
|-----|---|---|--|
| 97 | -CH ₃ |  | N-{2-[2-(4-Aminomethylphenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2,4-dichlorophenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 98 | -CH ₃ |  | N-{2-[2-(4-Aminomethylphenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-chloro-4-fluorophenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 99 | -CH ₃ |  | N-{2-[2-(4-Aminomethylphenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-naphthyl-N-methylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 100 | -CH ₃ |  | N-{2-[2-(4-Aminomethylphenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-bromophenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 101 | -CH ₃ |  | N-{2-[2-(4-Aminomethylphenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-fluorophenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 102 | -CH ₃ |  | N-{2-[2-(4-Aminomethylphenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(2-iodophenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 103 |  |  | N-{2-[2-(4-Aminomethylphenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[4-aminophenyl-methyl]-2-(4-phenylamino-piperid-1-yl)-acetamid, dihydrochlorid |
| 104 |  |  | N-{2-[2-(4-Aminomethylphenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-[3-nitrophenyl-methyl]-2-[4-(2-pyridylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |

Die nachfolgende Tabelle 5 fasst in Analogie zu dem vorstehend beschriebenen Beispielen weitere, erfindungsgemäß synthetisierte Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zusammen.



5 Tabelle 5:

| Nr | -AR ⁵ | Chemische Bezeichnung |
|-----|------------------|---|
| 105 | | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(4-chlorophenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 106 | | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(3-chlorophenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 107 | | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(3,4-dichlorophenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |
| 108 | | N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-2-[4-(phenylamino)-piperid-1-yl]-acetamid, dihydrochlorid |

- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich durch ihre Tryptase-inhibierende Wirksamkeit aus. Besagte Fähigkeit, die Tryptase zu inhibieren, wurde gemäß der nachfolgenden Testbeschreibung untersucht.
- Die Bestimmung wird in Tris HCl Puffer (100 mM), der zusätzlich Calcium (5 mM) und Heparin (100 mg/ml) enthält, bei pH 7.4 durchgeführt. Als Standard wird rh beta
- 15 Tryptase eingesetzt, die beispielsweise von Promega käuflich zu erwerben ist. Als Substrat dient N-p-Tosyl-Gly-Pro-Lys-para-nitroanilin in einer Konzentration von 0.6 mM. Das Substrat wird durch Tryptase verdaut wobei p-Nitroanilin entsteht, das bei 405 nm gemessen werden kann. Üblicherweise wird eine Inkubationszeit von 5 Minuten und eine Inkubationstemperatur von 37°C gewählt. Als Enzymaktivität

werden 0.91 U/ml eingesetzt. Die Bestimmung erfolgt in einem Autoanalyser (Cobas Bio) der Firma Hoffmann LaRoche. Die potentiellen Hemmsubstanzen werden in Konzentrationen von 10 μM im Screening eingesetzt, wobei die Hemmung der Tryptase in Prozent angegeben wird. Bei über 70 % Hemmung wird die IC_{50} bestimmt (Konzentration bei der 50% der Enzymaktivität gehemmt ist). Nach 5-minütiger Vorinkubation der potentiellen Hemmsubstanzen, wird das Substrat zum Starten der Reaktion zugegeben, wobei die Bildung von p-Nitroanilin nach 5 Minuten, nach Testung der Linearität, als Maß für die Enzymaktivität genommen wird.

- 10 Die nachfolgende Tabelle 6 enthält die gefundenen Ergebnisse des in vitro-Tests; es bedeuten:

+++ IC_{50} : 0,0005 – 0,0030 μM ,

++: IC_{50} : 0,0040 – 0,0300 μM

+: IC_{50} : 0.0310 – 1,0000 μM

15

Tabelle 6:

| Beispiel | Tryptase-inhibierende Wirksamkeit |
|----------|--------------------------------------|
| 1 | ++ |
| 2 | ++ |
| 3 | ++ |
| 4 | +++ |
| 5 | + |
| 6 | +++ |
| 7 | ++ |
| 8 | ++ |
| 9 | ++ |
| 10 | +++ |
| 11 | +++ |
| 12 | +++ |

| | |
|----|-----|
| 13 | ++ |
| 14 | ++ |
| 15 | ++ |
| 16 | ++ |
| 17 | ++ |
| 18 | ++ |
| 19 | ++ |
| 20 | ++ |
| 21 | ++ |
| 22 | +++ |
| 23 | ++ |
| 24 | +++ |
| 25 | + |
| 26 | +++ |
| 27 | ++ |
| 28 | ++ |
| 29 | + |
| 30 | +++ |
| 31 | +++ |
| 32 | +++ |
| 33 | +++ |
| 34 | ++ |
| 35 | +++ |
| 36 | +++ |
| 37 | +++ |
| 38 | ++ |
| 39 | ++ |

| | |
|----|-----|
| 40 | + |
| 42 | ++ |
| 43 | ++ |
| 44 | ++ |
| 45 | ++ |
| 46 | ++ |
| 50 | ++ |
| 51 | ++ |
| 52 | + |
| 53 | ++ |
| 54 | ++ |
| 55 | ++ |
| 57 | ++ |
| 58 | +++ |
| 59 | +++ |
| 60 | ++ |
| 61 | +++ |
| 62 | +++ |
| 63 | ++ |
| 64 | ++ |
| 65 | +++ |
| 66 | +++ |
| 67 | ++ |
| 68 | + |
| 69 | + |
| 72 | + |
| 73 | + |

| | |
|-----|-----|
| 74 | + |
| 75 | ++ |
| 76 | + |
| 77 | ++ |
| 78 | + |
| 79 | + |
| 80 | + |
| 81 | + |
| 82 | + |
| 84 | ++ |
| 105 | +++ |
| 106 | +++ |
| 107 | +++ |
| 108 | ++ |

Die erfindungsgemäßen Tryptase-Inhibitoren können oral, transdermal, inhalativ oder parenteral verabreicht werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen liegen hierbei
5 als aktive Bestandteile in üblichen Darreichungsformen vor, beispielsweise in Zusammensetzungen, die im wesentlichen aus einem inerten pharmazeutischen Träger und einer effektiven Dosis des Wirkstoffs bestehen, wie beispielsweise Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Sirupe, Suppositorien, transdermale Systeme etc.. Eine wirksame Dosis
10 der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt bei einer oralen Anwendung zwischen 1 und 100, vorzugsweise zwischen 1 und 50, besonders bevorzugt zwischen 5-30 mg/Dosis, bei intravenöser oder intramuskulärer Anwendung zwischen 0,001 und 50, vorzugsweise zwischen 0,1 und 10 mg/Dosis. Für die Inhalation sind erfindungsgemäß Lösungen geeignet, die 0,01 bis 1,0, vorzugsweise 0,1 bis 0,5 %
15 Wirkstoff enthalten. Für die inhalative Applikation ist die Verwendung von Pulvern bevorzugt. Gleichfalls ist es möglich, die erfindungsgemäßen Verbindungen als

Infusionslösung, vorzugsweise in einer physiologischen Kochsalzlösung oder Nährsalzlösung einzusetzen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit
5 anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen,
10 beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können
15 auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder
20 Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

25 Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder
30 Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.

5

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

10

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

15

Eine therapeutisch wirksame Tagesdosis beträgt zwischen 1 und 800 mg, bevorzugt 10 - 300 mg pro Erwachsener.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

20

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

| A) | <u>Tabletten</u> | <u>pro Tablette</u> | |
|----|---------------------|---------------------|-----------|
| | Wirkstoff | 100 | mg |
| 25 | Milchzucker | 140 | mg |
| | Maisstärke | 240 | mg |
| | Polyvinylpyrrolidon | 15 | mg |
| | Magnesiumstearat | <u>5</u> | <u>mg</u> |
| | | 500 | mg |

30

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet.

Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

| | | | |
|----|----|-----------------------------|---------------------|
| 5 | B) | <u>Tabletten</u> | <u>pro Tablette</u> |
| | | Wirkstoff | 80 mg |
| | | Maisstärke | 190 mg |
| | | Milchzucker | 55 mg |
| | | Mikrokristalline Cellulose | 35 mg |
| 10 | | Polyvinylpyrrolidon | 15 mg |
| | | Natrium-carboxymethylstärke | 23 mg |
| | | Magnesiumstearat | <u>2 mg</u> |
| | | | 400 mg |

15 Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natrium-carboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das
20 Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

| | | | |
|----|----|---------------------|-------------------|
| | C) | <u>Dragées</u> | <u>pro Dragée</u> |
| | | Wirkstoff | 5 mg |
| | | Maisstärke | 41,5 mg |
| 25 | | Milchzucker | 30 mg |
| | | Polyvinylpyrrolidon | 3 mg |
| | | Magnesiumstearat | <u>0,5 mg</u> |
| | | | 80 mg |

30 Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gut gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse drückt man durch ein Sieb mit 1 mm-Maschenweite, trocknet bei ca. 45°C und schlägt das Granulat anschließend durch dasselbe Sieb. Nach dem Zumischen von Magnesiumstearat

Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gut gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse drückt man durch ein Sieb mit 1 mm-Maschenweite, trocknet bei ca. 45°C und schlägt das Granulat anschließend durch dasselbe Sieb. Nach dem Zumischen von Magnesiumstearat werden auf einer Tablettiermaschine gewölbte Dragéekerne mit einem Durchmesser von 6 mm gepreßt. Die so hergestellten Dragéekerne werden auf bekannte Weise mit einer Schicht überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Wachs poliert.

| | | | |
|----|----|------------------|-------------------|
| 10 | D) | <u>Kapseln</u> | <u>pro Kapsel</u> |
| | | Wirkstoff | 50 mg |
| | | Maisstärke | 268,5 mg |
| | | Magnesiumstearat | <u>1,5 mg</u> |
| | | | 320 mg |

Substanz und Maisstärke werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse wird gesiebt und getrocknet. Das trockene Granulat wird gesiebt und mit Magnesiumstearat gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatine kapseln Größe 1 abgefüllt.

| | | | |
|----|----|-----------------------|-------|
| 20 | E) | <u>Ampullenlösung</u> | |
| | | Wirkstoff | 50 mg |
| | | Natriumchlorid | 50 mg |
| | | Aqua pro inj. | 5 ml |

Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

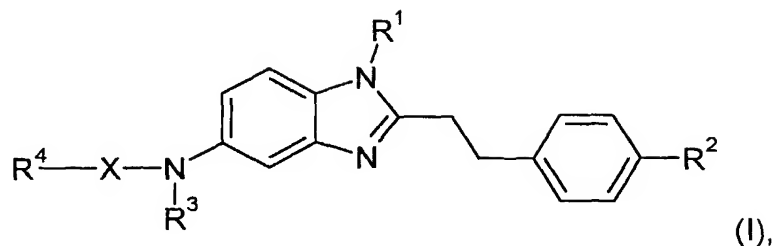
F) Suppositorien

| | |
|---------------|----------------|
| Wirkstoff | 50 mg |
| Adeps solidus | <u>1650 mg</u> |
| | 1700 mg |

- 5 Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)

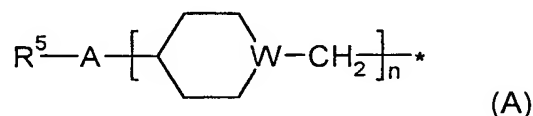


- 5 worin
- 15 R^1 einen Rest ausgewählt aus der Gruppe C_1 - C_{12} -Alkyl, C_2 - C_{12} -Alkenyl und C_2 - C_{12} -Alkynyl, welcher gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy, CF_3 , Phenoxy, $COOH$, Halogen,
- 10 $-CO(C_1$ - C_{12} -alkoxy), $-CO-NR^5R^6$, $-NR^5R^6$ oder C_1 - C_{12} -Alkoxy-phenoxy substituiert sein kann, oder
- Phenyl- C_1 - C_{12} -alkyl, welches gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste Hydroxy, C_1 - C_{12} -Alkoxy, Carboxy, Halogen, C_1 - C_{12} -Alkoxycarbonyl oder CF_3 substituiert sein kann, oder
- 15 ein direkt oder über eine C_1 - C_{12} -Alkylen-Brücke verknüpfter 5- oder 6-gliedriger, gesättigter oder ungesättigter Heterocyclus, der ein oder zwei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und der gegebenenfalls durch C_1 - C_{12} -Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann, bedeutet;
- 20 R^2 $-C(=NH)NH_2$ oder $-CH_2-NH_2$ bedeutet;
- R^3 ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_{12} -Alkylgruppe bedeutet, welche gegebenenfalls ein- oder zweifach durch einen oder zwei Reste ausgewählt aus der Gruppe $-COOH$, $-COO-C_{1-6}$ -Alkyl, Furanyl, Benzofuranyl, Thiophenyl, Benzothiophenyl, Anthracenyl, Phenyl, Pyridyl und Naphthyl
- 25 substituiert sein kann, wobei die genannten aromatischen und heteroaromatischen Substituenten ihrerseits jeweils ein-, zwei- oder dreifach

durch einen oder mehrere der Reste ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₁₂-Alkoxy, Halogen, -C₁-C₁₂-alkyl-Halogen, -NH₂, -NH(C₁-C₁₂-alkyl), -N(C₁-C₁₂-alkyl)₂, NO₂, Hydroxy, -CF₃, -NHCO-C₁-C₁₂-alkyl, -COOH, -COO(C₁-C₁₂-alkyl), -CONH₂, -CONH(C₁-C₁₂-alkyl), -CON(C₁-C₁₂-alkyl)₂,
 5 -CONH(C₁-C₁₂-alkyl)-COO(C₁-C₁₂-alkyl) und Phenyl-C₁-C₁₂-alkyl substituiert sein können;

X für >C=O, >CH₂ oder -CH₂CH₂- steht;

R⁴ einen Rest der Formel (A)



10 bedeutet;

W für N oder CH steht;

A im Falle n = 0, für NR⁶, und im Falle n = 1 für O, CHR⁶ oder NR⁶ steht;

R⁵ und R⁶ jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel

15 $-B-(CO)_m-$,

wobei

B für eine C₁-C₁₂-Alkyl-, C₃-C₈-Cycloalkyl-, Phenyl-, Naphthyl oder eine Fluorenylgruppe oder eine 5- oder 6-gliedrige Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefelhaltige heterocyclische Gruppe steht, wobei die Gruppe B jeweils
 20 gegebenenfalls durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Halo-C₁-C₁₂-Alkyl, Halo-C₁-C₁₂-Alkoxy, -OH, C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₁₂-Alkoxy, Phenyl, Naphthyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, -CO-O-H, -CO-O-C₁-C₁₂-alkyl, -NO₂, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, -NH₂, -NH-C₁-C₁₂-alkyl, -NH-Phenyl, -NH-Pyridyl, -N(C₁-C₁₂-alkyl)₂ und
 25 -C(=NH)NH₂ substituiert sein können, und

m 0 oder 1 bedeutet, oder

R⁵ und R⁶ zusammen mit dem verknüpften Stickstoffatom einen 5- bis 8-gliedrigen Heterocyclus bilden, welcher durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Halo-C₁-C₁₂-Alkyl, -OH, -C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₁₂-Alkoxy, Phenoxy,

Benzyloxy, -CO-O-C₁-C₁₂-alkyl, -NO₂, Phenyl, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, -NH₂, -NH-C₁-C₁₂-alkyl, -NH-Pyridyl, -N(C₁-C₁₂-alkyl)₂ und -C(=NH)NH₂ substituiert sein können,

n 0 oder 1 ist;

5 gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

10 2. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin R², R³, R⁴, R⁵ und n die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung aufweisen, und X für >C=O, W für N, und A für NR⁶ steht.

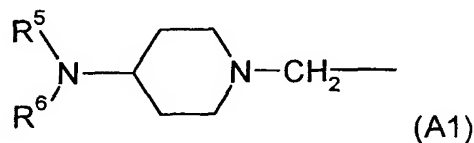
15 3. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder 2, worin R², R³, R⁴, R⁵ und n die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung aufweisen, und
R¹ eine C₁-C₆-Alkylgruppe bedeutet, welche gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, CF₃, Phenoxy, COOH, Halogen, -CO(C₁-C₄-alkoxy), -CO-NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶ oder
20 C₁-C₄-Alkoxy-phenoxy substituiert sein kann.

4. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin R¹, R², und R³ die angegebene Bedeutung aufweisen, und
25 R⁴ einen Rest der Formel (A) bedeutet, worin n 1 ist.

5. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin R², R³ und R⁴ die angegebene Bedeutung aufweisen, und
30 R¹ Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl ist.

6. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin R^1 , R^2 und R^3 die in Anspruch 1, 2, 3 oder 4 gegebene Bedeutung aufweisen, und
- 5 R^4 einen Rest der Formel (A) bedeutet,
- A NR^6 bedeutet,
- R^5 eine C_1 - C_4 -Alkyl-, Phenyl-, Naphthyl-, Pyridyl- oder Benzylgruppe bedeutet, wobei diese Gruppen jeweils gegebenenfalls durch einen Rest ausgewählt aus
- 10 C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Phenyl, Naphthyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, -CO-OH, -CO-O- C_1 - C_4 -alkyl, -NO₂, Pyridyl, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, -NH₂, -NH- C_1 - C_4 -alkyl, substituiert sein können, und
- R^6 ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe bedeutet.

- 15 7. Verbindungen der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin R^2 und R^3 die angegebene Bedeutung aufweisen, und
- R^1 Methyl, Ethyl oder Propyl;
- R^4 einen Rest der Formel (A1)



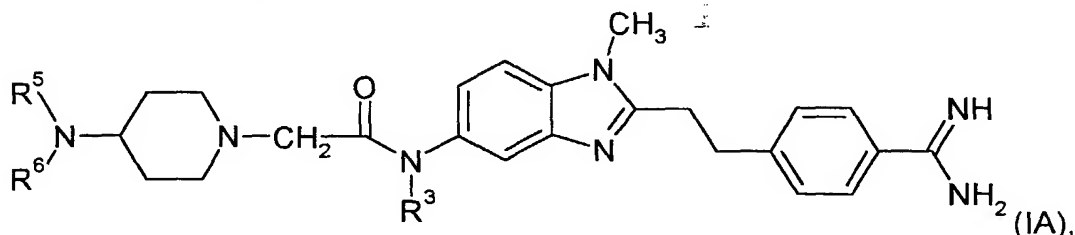
20 bedeutet;

- R^5 ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_4 -Alkyl-, C_1 - C_4 -Alkanoyl-, Phenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Benzyl, Benzoyl- oder Pyridylcarbonylgruppe bedeutet, wobei diese Gruppen jeweils gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei
- 25 Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Halo- C_1 - C_4 -Alkyl, -OH, - C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Phenyl, Naphthyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, -CO-O- C_1 - C_4 -alkyl, -NO₂, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, -NH₂,

-NH-C₁-C₄-alkyl, -N(C₁-C₄-alkyl)₂ und -C(=NH)NH₂ substituiert sein können, und

R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe bedeutet.

8. Verbindungen der Formel (IA)



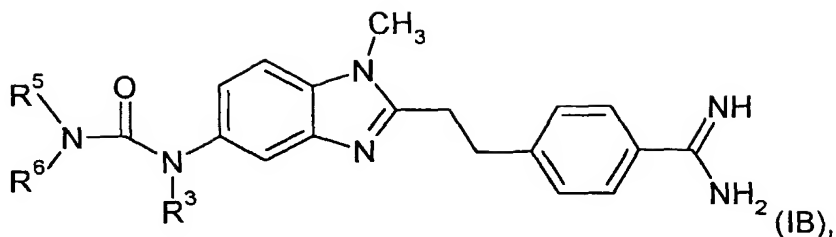
worin

10 R³ Wasserstoff, Methyl, Butyl, -CH₂-COOH, -CH₂-COO-Ethyl, Benzyl, Pyridylmethyl oder Naphthylmethyl bedeutet, wobei die aromatischen und heteroaromatischen Gruppen jeweils durch C₁-C₆-Alkyl, -NO₂, -NH₂, -NH-C₁-C₄-alkyl, oder -N(C₁-C₄-alkyl)₂ substituiert sein können;

15 R⁵ eine C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkanoyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Benzoyl- oder Pyridylcarbonylgruppe bedeutet, wobei diese Gruppen jeweils gegebenenfalls durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, -OH, -C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, Naphthyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, -CO-O-C₁-C₄-alkyl, -NO₂, -NH₂, -NH-C₁-C₄-alkyl und -N(C₁-C₄-alkyl)₂ substituiert sein können, und

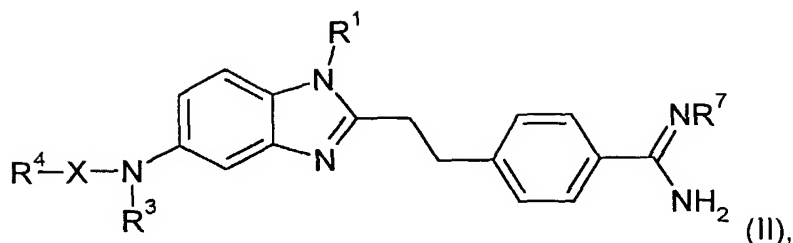
20 R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

25 9. Verbindungen der Formel (IB)



worin

- R³** Wasserstoff, Methyl, Butyl, -CH₂-COOH, -CH₂-COO-Ethyl, Benzyl, Pyridylmethyl oder Naphthylmethyl bedeutet, wobei die aromatischen und heteroaromatischen Gruppen jeweils durch C₁-C₆-Alkyl, -NO₂, -NH₂, -NH-C₁-C₄-alkyl, oder -N(C₁-C₄-alkyl)₂ substituiert sein können;
- R⁵** eine C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkanoyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Benzyl- (BIIM1297), Naphthyl- (BIIM1301), Benzoyl- oder Pyridylcarbonylgruppe bedeutet, (was ist mit den Substanzen, bei denen R₅ und R₆ einen Piperidinring bilden (BIIM1364) und am N einen Cyclohexylring haben (BIIM1365 und BIIM1382 und BIIM1386, alle als Beispiel genannt) wobei diese Gruppen jeweils gegebenenfalls durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, -OH, -C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, Naphthyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, -CO-O-C₁-C₄-alkyl, -NO₂, -NH₂, -NH-C₁-C₄-alkyl und -N(C₁-C₄-alkyl)₂ substituiert sein können, und
- R⁶** ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.
10. Verbindungen der Formel (I) nach einem der vorgehenden Ansprüche zur Verwendung als Arzneimittel
11. Prodrugs der Formel (II)



worin

X, R¹, R³ und R⁴ die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen, und

R⁷ Hydroxy, -COO-C₁-C₁₂-Alkyl, -COO-C₁-C₁₂-Haloalkyl, -CO-Phenyl,
 5 -CO-Pyridyl, -COO-Phenyl oder -COO-C₁-C₈-Alkyl-Phenyl, wobei in den
 vorstehend genannten Gruppen der Phenylring jeweils durch C₁-C₄-Alkyl,
 C₁-C₄-Alkoxy, OH, Halogen, -NH₂, C₁-C₄-Alkyl-NH, di-(C₁-C₄-Alkyl)N oder
 CF₃ substituiert sein kann, bedeutet,

10 gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere,
 ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer
 pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

15 12. Prodrugs der allgemeinen Formel (II) gemäß Anspruch 11, worin X, R¹, R³ und
 R⁴ die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen, und

R⁷ Hydroxy, -COO-C₁-C₆-Alkyl, -COO-C₁-C₆-Haloalkyl, -CO-Phenyl, -CO-Pyridyl,
 -COO-Phenyl oder -COO-C₁-C₆-Alkyl-Phenyl, wobei in der vorstehend
 genannten Gruppe der Phenylring jeweils durch C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy,
 20 OH, Halogen oder CF₃ substituiert sein kann, bedeutet,

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere,
 ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer
 pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

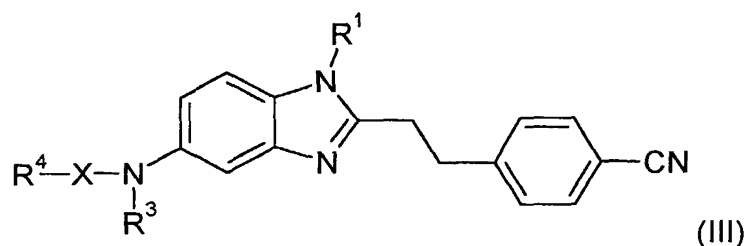
25 13. Prodrugs der allgemeinen Formel (II) gemäß Anspruch 11 oder 12, worin
 R¹, R³ und R⁴ die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen und

R⁷ Hydroxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propyloxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, Butyloxycarbonyl, Benzoyl, Benzyloxycarbonyl oder Nicotinoyl bedeutet,

wenn hier die PD stehen, die wir wirklich gemacht haben, dann sollte noch dazu:

Isobutyloxycarbonyl (BIIM1465), 4-Methoxyphenoxycarbonyl (BIIM1468), Isopropyloxycarbonyl (BIIM1469), 4-Fluorbenzoyl (BIIM1470) gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

14. Verbindungen der Formel (III)



worin die Reste X, R¹, R³ und R⁴ die in den Ansprüchen 1 bis 9 genannten Bedeutungen aufweisen.

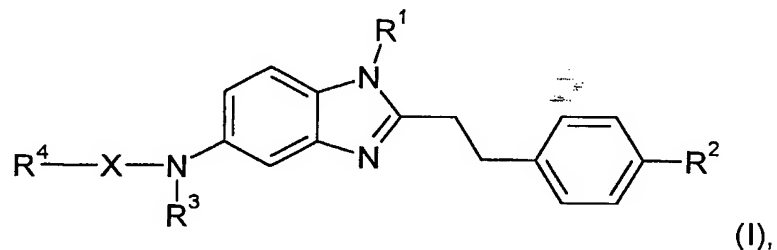
15. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), (IA) oder (IB) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Krankheiten, in denen Tryptase-Inhibitoren einen therapeutischen Nutzen entfalten können.

16. Verwendung von Prodrugs der allgemeinen Formel (II) gemäß einem der Ansprüche 11, 12 oder 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Krankheiten, in denen Tryptase-Inhibitoren einen therapeutischen Nutzen entfalten können.

17. Pharmazeutische Zusammensetzung gekennzeichnet durch einen Gehalt einer oder mehrer Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13.

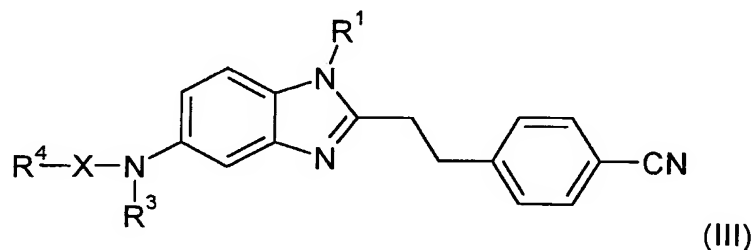
5

18. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin die Reste X, R¹, R², R³ und R⁴ die in den Ansprüchen 1 bis 9 genannten Bedeutungen haben können, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (III)

10



in der die Reste X, R¹, R³ und R⁴ die in den Ansprüchen 1 bis 9 genannten Bedeutungen haben können, direkt in die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) überführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/01221

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/12 C07D235/16 A61K31/4184 A61K31/4523 A61P11/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| P, Y | WO 01 34572 A (BRAUN CHRISTINE ; ANDERSKEWITZ RALF (DE); BOEHRINGER INGELHEIM PHAR) 17 May 2001 (2001-05-17) claims --- | 1-18 |
| P, Y | WO 01 14342 A (BRAUN CHRISTINE ; ANDERSKEWITZ RALF (DE); BOEHRINGER INGELHEIM PHAR) 1 March 2001 (2001-03-01) claims --- | 1-18 |
| P, Y | WO 01 23360 A (BRAUN CHRISTINE ; ANDERSKEWITZ RALF (DE); BOEHRINGER INGELHEIM PHAR) 5 April 2001 (2001-04-05) claims --- | 1-18 |
| A | WO 99 40072 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 12 August 1999 (1999-08-12) claims --- -/-- | 1-18 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 May 2002

Date of mailing of the international search report

16/05/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int Application No
PCT/EP 02/01221

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| A | WO 99 24407 A (ARRAY BIOPHARMA INC) 20 May 1999 (1999-05-20) claim 7 page 32 -page 35 --- | 1-18 |
| A | CAUGHEY G H ET AL: "BIS(5-AMIDINO-2-BENZIMIDAZOLYL)METHANE AND RELATED AMIDINES. ARE POTENT, REVERSIBLE INHIBITORS OF MAST CELL TRYPTASES" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND, US, vol. 264, no. 2, 1993, pages 676-682, XP002064911 ISSN: 0022-3565 the whole document ----- | 1-18 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/01221

| Patent document cited in search report | | Publication date | | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----|----------------------------|---------------------|
| WO 0134572 | A | 17-05-2001 | DE | 19953899 A1 | 17-05-2001 |
| | | | AU | 2155901 A | 06-06-2001 |
| | | | WO | 0134572 A2 | 17-05-2001 |
| WO 0114342 | A | 01-03-2001 | DE | 19939463 A1 | 22-02-2001 |
| | | | AU | 6442900 A | 19-03-2001 |
| | | | WO | 0114342 A1 | 01-03-2001 |
| WO 0123360 | A | 05-04-2001 | DE | 19945787 A1 | 29-03-2001 |
| | | | AU | 7288900 A | 30-04-2001 |
| | | | WO | 0123360 A1 | 05-04-2001 |
| | | | US | 6365584 B1 | 02-04-2002 |
| WO 9940072 | A | 12-08-1999 | DE | 19804085 A1 | 05-08-1999 |
| | | | DE | 19834325 A1 | 17-02-2000 |
| | | | AU | 2720199 A | 23-08-1999 |
| | | | CA | 2319494 A1 | 12-08-1999 |
| | | | WO | 9940072 A1 | 12-08-1999 |
| | | | EP | 1060166 A1 | 20-12-2000 |
| | | | JP | 2002502844 T | 29-01-2002 |
| | | | US | 6114532 A | 05-09-2000 |
| WO 9924407 | A | 20-05-1999 | AU | 1208999 A | 31-05-1999 |
| | | | EP | 1030844 A1 | 30-08-2000 |
| | | | WO | 9924407 A1 | 20-05-1999 |
| | | | ZA | 9810045 A | 03-11-1999 |
| | | | US | 6362216 B1 | 26-03-2002 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In: ...s Aktenzeichen

PCT/EP 02/01221

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D401/12 C07D235/16 A61K31/4184 A61K31/4523 A61P11/06

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| P,Y | WO 01 34572 A (BRAUN CHRISTINE ;ANDERSKEWITZ RALF (DE); BOEHRINGER INGELHEIM PHAR) 17. Mai 2001 (2001-05-17) Ansprüche --- | 1-18 |
| P,Y | WO 01 14342 A (BRAUN CHRISTINE ;ANDERSKEWITZ RALF (DE); BOEHRINGER INGELHEIM PHAR) 1. März 2001 (2001-03-01) Ansprüche --- | 1-18 |
| P,Y | WO 01 23360 A (BRAUN CHRISTINE ;ANDERSKEWITZ RALF (DE); BOEHRINGER INGELHEIM PHAR) 5. April 2001 (2001-04-05) Ansprüche --- | 1-18 |
| A | WO 99 40072 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 12. August 1999 (1999-08-12) Ansprüche --- -/-- | 1-18 |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Mai 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

16/05/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kollmannsberger, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/01221

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A | WO 99 24407 A (ARRAY BIOPHARMA INC) 20. Mai 1999 (1999-05-20) Anspruch 7 Seite 32 -Seite 35 --- | 1-18 |
| A | CAUGHEY G H ET AL: "BIS(5-AMIDINO-2-BENZIMIDAZOLYL)METHANE AND RELATED AMIDINES. ARE POTENT, REVERSIBLE INHIBITORS OF MAST CELL TRYPTASES" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND, US, Bd. 264, Nr. 2, 1993, Seiten 676-682, XP002064911 ISSN: 0022-3565 das ganze Dokument ----- | 1-18 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/01221

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|---|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 0134572 | A | 17-05-2001 | DE 19953899 A1 | 17-05-2001 |
| | | | AU 2155901 A | 06-06-2001 |
| | | | WO 0134572 A2 | 17-05-2001 |
| WO 0114342 | A | 01-03-2001 | DE 19939463 A1 | 22-02-2001 |
| | | | AU 6442900 A | 19-03-2001 |
| | | | WO 0114342 A1 | 01-03-2001 |
| WO 0123360 | A | 05-04-2001 | DE 19945787 A1 | 29-03-2001 |
| | | | AU 7288900 A | 30-04-2001 |
| | | | WO 0123360 A1 | 05-04-2001 |
| | | | US 6365584 B1 | 02-04-2002 |
| WO 9940072 | A | 12-08-1999 | DE 19804085 A1 | 05-08-1999 |
| | | | DE 19834325 A1 | 17-02-2000 |
| | | | AU 2720199 A | 23-08-1999 |
| | | | CA 2319494 A1 | 12-08-1999 |
| | | | WO 9940072 A1 | 12-08-1999 |
| | | | EP 1060166 A1 | 20-12-2000 |
| | | | JP 2002502844 T | 29-01-2002 |
| | | | US 6114532 A | 05-09-2000 |
| WO 9924407 | A | 20-05-1999 | AU 1208999 A | 31-05-1999 |
| | | | EP 1030844 A1 | 30-08-2000 |
| | | | WO 9924407 A1 | 20-05-1999 |
| | | | ZA 9810045 A | 03-11-1999 |
| | | | US 6362216 B1 | 26-03-2002 |